



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.11

(21) Номер заявки
201792162

(22) Дата подачи заявки
2016.03.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/433* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/139,928; 62/168,112

(32) 2015.03.30; 2015.05.29

(33) US

(43) 2018.04.30

(86) PCT/US2016/024998

(87) WO 2016/160980 2016.10.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАЛИТЕРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Гросс Мэттью И., Беннетт Марк К.,
Молино Кристофер (US)

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

(56) Gross, M.I. et al., Antitumor Activity of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Triple-Negative Breast Cancer, *Molecular Cancer Therapeutics*, Published online 12.4.2014, 13(4) April 2014 pages 890-901. Retrieved from the Internet: <<http://mct.aacrjournals.org/content/13/4/890.full>>. 12 Apr 2014 (2014/04/12) The whole document
Bromley-Dulfano, S. Antitumor Activity Of The Glutaminase Inhibitor CB-839 In Hematological

Malignancies, *Blood* (5 Dec 2013), Vol. 122, No. 21, page 4226. 05 Dec 2013 (2013/12/05) The whole document

US-A1-2014194421

WO-A1-2013078123

US-A1-2014142146

US-A1-2014142081

WO-A1-2015138902

Zimmermann, S.C. et al. Allosteric Glutaminase Inhibitors Based on a 1,4-Di(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)butane Scaffold, *ACS Med. Chem. Lett.* (2016), Vol. 7, No. 5, pages 520-524 (published online: 13 March 2016). 13 Mar 2016 (2016/03/13)

WO-A1-2015061432

WO-A1-2015192014

WO-A1-2016004418

Jacque, N. et al. Targeting glutaminolysis has antileukemic activity in acute myeloid leukemia and synergizes with BCL-2 inhibition, *Blood* (20150910), Vol. 126, No. 11, pages 1346-1356. 17 July 2015. 17 Jul 2015 (2015/07/17)

WO-A-2016014890

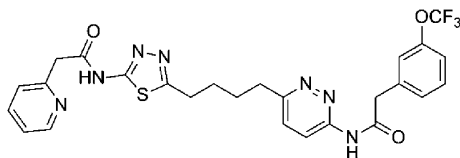
US-A1-2016010158

WO-A1-2016022969

WO-A1-2016077632

WO-A1-2016054388

(57) Изобретение относится к способу лечения рака, включающему пероральное введение ингибитора глутаминазы или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор глутаминазы вводят два раза в сутки в количестве от 300 до 3000 мг в сутки и где ингибитор глутаминазы вводят с пищей. Ингибитор глутаминазы имеет следующую структуру:



Уровень техники

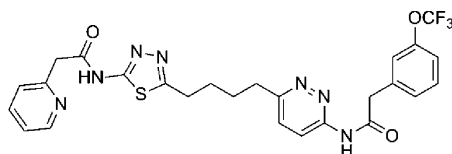
Глутамин способствует выживаемости клеток, их росту и пролиферации посредством метаболических и неметаболических механизмов. В активно пролиферирующих клетках, метаболизм глутамина в лактат, который также называют "глутаминолизом", является основным источником энергии в форме восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH). Первой стадией глутаминолиза является удаление аминогруппы из глутамина с образованием глутамата и аммиака, которое катализируется ферментом глутаминазой. Таким образом, удаление аминогруппы в результате воздействия глутаминазы является реперной точкой для регуляции метаболизма глутамина.

С тех пор, как было обнаружено, что клетки асцитных опухолей характеризуются высокими уровнями потребления глюкозы и секрецией лактата в присутствии кислорода, исследователи пытаются выяснить, каким образом раковые клетки используют метаболические пути, для того чтобы иметь возможность продолжать активно пролиферировать. Последующие исследования показали, каким образом метаболизм глутамина способствует синтезу макромолекул, необходимых для репликации клеток.

В результате было выдвинуто предположение, что глутаминаза может являться перспективной терапевтической мишенью для лечения заболеваний, характеризующихся активно пролиферирующими клетками, таких как рак. Поэтому необходимо создание композиций и способов для введения ингибиторов глутаминазы с целью предотвращения или лечения заболевания.

Сущность изобретения

Изобретение относится к способу лечения рака, включающему пероральное введение ингибитора глутаминазы, имеющего следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор глутаминазы вводят два раза в сутки в количестве от 300 до 3000 мг в сутки и где ингибитор глутаминазы вводят с пищей.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведены результаты исследований фармакокинетики в стационарном состоянии при клинических испытаниях на людях при различных пероральных дозах соединения формулы III, вводимых или два раза в сутки ("BID"), или три раза в сутки ("TID");

на фиг. 2 - результаты исследований фармакокинетики при клинических испытаниях на людях при различных пероральных дозах соединения формулы III, вводимых три раза в сутки или при приеме пищи, или натощак;

на фиг. 3 - фармакокинетические профили при клинических испытаниях на людях при дозах соединения формулы III 600 мг, вводимых два раза в сутки ("BID"; 2 дозы по 600 мг каждая), или три раза в сутки ("TID"; 3 дозы по 600 мг каждая);

на фиг. 4 - фармакокинетические профили при клинических испытаниях на людях при дозах соединения формулы III 600 мг, вводимых два раза в сутки (квадраты; 2 дозы по 600 мг каждая) или три раза в сутки (кружки; 3 дозы по 600 мг каждая);

на фиг. 5 - фармакокинетические профили при клинических испытаниях на людях при дозах соединения формулы III 600 мг, вводимых два раза в сутки (квадраты; 2 дозы по 600 мг каждая) или три раза в сутки (кружки; 3 дозы по 600 мг каждая);

на фиг. 6 - таблица, в которой продемонстрирован режим дозирования для СВ-839. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что режим дозирования два раза в сутки на полный желудок (BID Fed) обеспечивает постоянное воздействие СВ-839;

на фиг. 7 - фармакокинетические профили при клинических испытаниях на людях при дозах соединения формулы III 600 мг, вводимых два раза в сутки ("BID"; 2 дозы по 600 мг каждая) или три раза в сутки ("TID"; 3 дозы по 600 мг каждая);

на фиг. 8 графически представлена взаимосвязь уровня дозирования соединения формулы III с фармакокинетическими (PK) параметрами площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), C_{max} и C_{min} , при введении соединения формулы III два раза в сутки (треугольники) или три раза в сутки (кружки) испытуемым людям.

Подробное описание изобретения

Определения.

Используемая в изобретении фраза "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, в результате которого второе соединение вводят в то время, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще оказывает воздействие на организм (например, два соединения одновременно оказывают воздействие на пациента, которое может включать синергетические эффекты двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут быть введены или в форме одного и того же лекарственного препарата или в различных лекарственных

препаратах, или параллельно, или последовательно. В конкретных вариантах осуществления различные терапевтические соединения могут быть введены один за другим через 1 ч, 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, 72 ч или через одну неделю. В результате, человек, получающий такое лечение, может получать положительный результат от объединенного воздействия различных терапевтических соединений.

Используемый в изобретении термин "на полный желудок" относится к состоянию, которое возникает в результате присутствия пищи в желудке. При нормальном процессе пищеварения прохождение вещества через желудок замедляется при физиологическом состоянии, называемом в изобретении полным желудком. Между состояниями полного желудка желудок находится в состоянии переваривания или состояния "натошак". Состояние полного желудка обычно вызывают с помощью пищевых продуктов, попадающих в желудок после проглатывания пищи, и оно сохраняется приблизительно в течение от 4 до 6 ч. Состояние полного желудка может быть также вызвано фармакологически путем введения фармакологического средства, которое обладает действием, таким же или аналогичным действию пищи. Эти средства, вызывающие состояние полного желудка, могут быть введены отдельно, или они могут быть включены в лекарственную форму в виде ингредиента, диспергированного в лекарственной форме или во внешней оболочке лекарственной формы. Примеры фармакологических средств, вызывающих состояние полного желудка, раскрыты в патентном документе US Pat. № 7405238, содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него.

Термин "поставщики медицинских услуг" относится к физическим лицам или организациям, которые предоставляют медицинские услуги человеку, сообществу и так далее. Примеры "поставщиков медицинских услуг" включают врачей, больницы, интернаты по непрерывному уходу за престарелыми людьми, медицинские учреждения, обеспечивающие полный уход за пожилыми людьми и инвалидами, реабилитационные медицинские учреждения, клиники, многопрофильные клиники, автономные амбулаторные центры, организации медицинского обслуживания на дому и организации медицинского обеспечения.

Используемое в изобретении терапевтическое средство, которое "предотвращает" возникновение нарушения или состояния, относится к соединению, которое на основании полученных статистических данных снижает возникновение нарушения или состояния в группе пациентов, подвергнутых воздействию терапевтического средства, по сравнению с контрольной группой пациентов, не подвергавшихся воздействию этого терапевтического средства, или позволяет отсрочить начало возникновения или уменьшает тяжесть одного или более симптомов нарушения или состояния по сравнению с контрольной группой пациентов.

Используемая в изобретении фраза "фармацевтически приемлемые" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки признаются подходящими для использования при контакте с тканями людей и животных, в результате которого исключаются проявление чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением между положительным эффектом и риском.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель" обозначает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель может быть "приемлемым" с точки зрения его совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы и безопасности для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагакантовой камеди; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апиогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) растворы фосфатного буфера и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

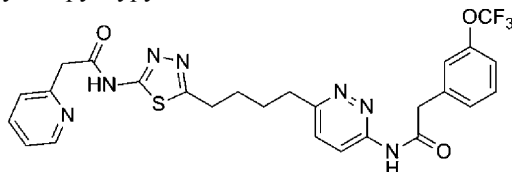
Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение является общепринятым в медицине и включает введение реципиенту одной или более из обсуждаемых композиций. Если композицию вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-реципиента), то лечение является профилактическим (т.е. оно защищает реципиента от развития нежелательного состояния), если же его вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т.е. оно имеет целью ослабить, облегчить или стабилизировать существующее нежелательное состояние или его побочные эффекты).

Термины "во время еды", "при принятии пищи", "с пищей", "в процессе принятия пищи", "после

принятия пищи" относятся к введению соединения в промежуток времени, близкий (например, до, во время или после) к моменту проглатывания пищи (например, приема пищи), и более конкретно относятся к введению соединения за 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мин до проглатывания пищи, в процессе еды или через 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 или 90 мин после проглатывания пищи. В предпочтительных вариантах осуществления термины "с пищей" и "при принятии пищи" относятся к введению соединения с пищей, до принятия пищи (например, за 30 мин до проглатывания пищи) и после принятия пищи (например, через 90 мин после проглатывания пищи).

I. Соединения.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему пероральное введение соединения, имеющего следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор глутаминазы вводят два раза в сутки в количестве от 300 до 3000 мг в сутки и где ингибитор глутаминазы вводят с пищей.

В одном варианте способа рак выбирают из рака молочной железы, колоректального рака, рака эндокринных желез, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, рака почки и В-клеточного злокачественного новообразования.

В другом варианте способа рак молочной железы включает рак молочной железы базального типа, трижды негативный рак молочной железы или рак молочной железы с низкой экспрессией клаудина.

В еще одном варианте способа рак эндокринных желез выбирают из аденомы коры надпочечника, карциномы коры надпочечника, феохромоцитомы надпочечника и аденомы парашитовидной железы.

В одном из вариантов способа В-клеточное злокачественное новообразование выбирают из множественной миеломы, лейкоза и лимфомы.

В еще одном варианте способа лимфому выбирают из лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы и лимфомы Ходжкина.

В одном из вариантов способ дополнительно включает совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств.

В еще одном варианте способа одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из Navitoclax (навитоклакса), аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, аспарагиназы, азациитидина, AZD5363, вакцины из бацилл Кальмета-Герена (bcg), бикалутамида, блеомицина, бортезомиба, бусерелина, бусульфана, кампотецина, капецитабина, карбоплатина, карфилзомиба, кармустина, хлорамбуцила, хлорохина, цисплатина, кладрибина, клодроната, кобиметиниба, колхицина, циклофосамида, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, деметоксивиридина, дексаметазона, дихлорацетата, диенэстрола, диэтилстильбэстрола, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, эрибулина, эрлотиниба, эстрадиола, эстрамустина, этопозида, эверолимуса, эксестана, филграстима, флударабина, флуорокортизона, фторурацила (например, 5-фторурацила), флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, генистеина, гозерелина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, интерферона, иринотекана, иксабепилона, леналидомида, летрозол, лейковорина, лейпролида, левamisола, ломустина, лонидина, мехлорэтамина, медроксипрогестерона, мегестрола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метформина, метотрексата, милтефозина, митомицина, митотана, митоксантрона, мутамицина, МК-2206, нилутамида, нокодазола, октреотида, оксалиплатина, олапариба, паклитаксела, памидроната, пазопаниба, пентостатина, перифосина, PF-04691502, пликамицина, помалидомида, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, ромидепсина, рукапариба, селуметиниба, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, сурамина, талазопариба, тамоксифена, темозоломида, темсиrolимуса, тенипозид, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, дихлорида титаноцена, топотекана, траметиниба, трастузумаба, третиноина, велипариба, винбластина, винкристина, виндезиан, винорелбина и вориноста (SANA).

В одном из вариантов способа ингибитор глутаминазы вводят от 300 до 3000 мг в сутки.

В другом варианте способа в сутки вводят от 600 до 2400 мг ингибитора глутаминазы.

В еще одном варианте способа в сутки вводят от 1000 до 2000 мг ингибитора глутаминазы.

В одном из вариантов способа в сутки вводят 1200 или 1800 мг ингибитора глутаминазы.

В другом варианте способа в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную от 300 до 3000 мг ингибитора глутаминазы.

В еще одном варианте способа в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную от 600 до 2400 мг ингибитора глутаминазы.

В другом варианте способа в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную от 1000 до 2000 мг ингибитора глутаминазы.

В одном из вариантов способа в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную 1200 или 1800 мг ингибитора глутаминазы.

В еще одном варианте способа дозу, эквивалентную 600 мг ингибитора глутаминазы, вводят два раза в сутки.

В другом варианте способа в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную 1600 мг ингибитора глутаминазы.

В одном из вариантов способа дозу, эквивалентную 800 мг ингибитора глутаминазы, вводят два раза в сутки.

В другом варианте способа ингибитор глутаминазы вводят человеку.

В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения с помощью указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен до содержания преимущественно одного энантиомера указанного соединения. Энантиомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере 60 моль.% одного энантиомера или более предпочтительно по меньшей мере 75, 90, 95 или даже 99 моль.%. В конкретных вариантах осуществления соединения, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другой энантиомер, где выражение "практически не содержит" означает, что соответствующее вещество составляет менее 10%, или менее 5%, или менее 4%, или менее 3%, или менее 2%, или менее 1% относительно количества другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединения. Например, если композиция или смесь соединения содержит 98 г первого энантиомера и 2 г второго энантиомера, то можно сказать, что композиция или смесь содержит 98 моль.% первого энантиомера и только 2% второго энантиомера.

В конкретных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен до содержания преимущественно одного диастереомера соединения. Диастереомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере 60 моль.% одного диастереомера или более предпочтительно по меньшей мере, 75, 90, 95 или даже 99 моль.%.

В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагается фармацевтический препарат, применяемый для перорального введения больному человеку, включающий указанное соединение и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Соединение приведенной выше структуры может быть использовано при производстве лекарственных препаратов для лечения любых описанных в изобретении заболеваний или состояний.

II. Применение соединений.

Глутамин играет важную роль в качестве переносчика азота, углерода и энергии. Он используется для синтеза мочевины в печени, почечного аммониягенеза, глюконеогенеза и в качестве поступающего в процессе дыхания топлива для многих клеток. Превращение глутамина в глутамат инициируется митохондриальным ферментом глутаминазой ("GLS"). Существуют две основные формы фермента, тип K и тип L, которые отличаются значениями K_m для глутамина и ответной реакцией на глутамат, где значение K_m или константа Михаэлиса представляет собой концентрацию субстрата, требуемую для достижения половины максимальной скорости реакции. L-тип, также известный как "печеночная глутаминаза" или GLS2, имеет высокое значение K_m для глутамина и является устойчивой к глутамату. K-тип, также известный как "почечная глутаминаза" или GLS1, имеет низкое значение K_m для глутамина и ингибируется глутаматом. Альтернативная сплайс-форма GLS1, называемая глутаминазой C или "GAC", была идентифицирована недавно и имеет характеристики активности, аналогичные GLS1. В конкретных вариантах осуществления соединения могут селективно ингибировать GLS1, GLS2 и GAC. В конкретных предпочтительных вариантах осуществления соединения селективно ингибируют GLS1 и GAC.

Было показано, что помимо того, что аминокислоты служат основными строительными блоками при синтезе белка, они принимают участие во многих процессах, чрезвычайно важных для роста и деления клеток, и это, в частности, относится и к раковым клеткам. Почти во всех определениях для рака упоминается нарушение регуляции пролиферации. Многочисленные исследования метаболизма глутамина при раке указывают на то, что многие опухоли являются активными потребителями глутамина. Соответственно, в конкретных вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения рака, включающие пероральное введение ингибитора глутаминазы (указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемой соли), где соединение вводят при приеме пищи.

В конкретных вариантах осуществления рак может представлять собой одно из онкологических заболеваний или вариант острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелолейкоза (AML), аденокарциномы рака, СПИД-ассоциированных типов рака (саркомы Капоши и лимфомы), рака анального канала, рака червеобразного отростка, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточного рака, рака желчного протока (в том числе внепеченочного), рака мочевого пузыря, рака костей (в том числе остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы), опухоли головного мозга (такой как астроцитомы, опухоли головного и спинного мозга, глиома ствола головного мозга, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиома, эпендимобластома, эпендимомы, медуллобластома, медуллоэпителиома, паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки, супратенто-

риальные примитивные нейроэктодермальные опухоли и пинеобластома), рака молочной железы, бронхальных опухолей, лимфомы Беркитта, базально-клеточного рака, рака желчного протока (в том числе внепеченочного), рака мочевого пузыря, рака костей (в том числе остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы), карциноидной опухоли, рака с неизвестной первичной локализацией, опухоли центральной нервной системы (такой как атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, эбриональные опухоли и лимфома), рака шейки матки, детских раков, хордомы, хронического лимфолейкоза (CLL), хронического миелолейкоза (CML), хронических миелопролиферативных заболеваний, рака толстой кишки, коллоректального рака, краниофарингиомы, Т-клеточной лимфомы кожи (фунгоидного микоза и синдрома Сезари), протоковой карциномы, рака желчного протока (внепеченочного), протоковой карциномы *in situ* (DCIS), эмбриональных опухолей (центральной нервной системы), эндометриального рака, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, опухолей семейства сарком Юинга, экстракраниальной герминогенной опухоли, внегонадной герминогенной опухоли, рака внепеченочных желчных протоков, рака глаза (такого как внутриглазная меланома, ретинобластома), фиброзной гистиоцитомы костей (в том числе злокачественной и остеосаркомы), рака желчного пузыря, рака желудка, гастроинтестинальной карциноидной опухоли, гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST), эмбрионально-клеточной опухоли (экстракраниальной, экстрагонадальной, овариальной), гестационной трофобластической опухоли, глиомы, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, рака сердца, гепатоцеллюлярного рака (рака печени), гистиоцитоза, лангергансоподобного гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, интраокулярной меланомы, опухолей островков поджелудочной железы (эндокринных, панкреатических), саркомы Капоши, лангергансоподобного гистиоцитоза почки (в том числе клеток почечного эпителия), рака гортани, лейкоза (в том числе острого лимфобластного (ALL), острого миелоидного (AML), хронического лимфоцитарного (CLL), хронического миелогенного (CML), волосатоклеточного), рака губы и ротовой полости, рака печени (первичного), лобулярной карциномы *in situ* (LCIS), рака легкого (немелкоклеточного и мелкоклеточного), лимфомы (СПИД-ассоциированной, Беркитта, кожи Т-клеточной (фунгоидного микоза и синдрома Сезари), Ходжкина, неходжкинской, первичной лимфомы центральной нервной системы (CNS), макроглобулинемии, макроглобулинемии Вальденстрема, рака молочной железы у мужчин, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы (в том числе интраокулярной (глаза)), карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы (злокачественной), метастатического сквамозного рака шеи неясной этиологии, рака центральной части желудочно-кишечного тракта, включающего ген NUT, рака рта, синдромов множественных эндокринных неоплазий, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, фунгоидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазий, хронического миелогенного лейкоза (CML), острого миелолейкоза (AML), миеломы и множественной миеломы, миелопролиферативных заболеваний (хронических), рака носовой полости и рака придаточных пазух носа, назофарингеального рака, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, рака рта, рака ротовой полости, губ и ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичников (такого как эпителиальная, эмбрионально-клеточная опухоль и пограничная опухоль яичника), рака поджелудочной железы (в том числе опухолей островков поджелудочной железы), папилломатоза, параганглиомы, рака околоносовой пазухи и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, фарингеального рака, феохромоцитомы, паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластома и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, неоплазии плазматических клеток/множественной миеломы, плеврорегочной бластомы, рака молочной железы у беременных, первичной лимфомы центральной нервной системы (CNS), рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака клеток почечного эпителия (почек), почечной лоханки и уретры, рака переходных клеток, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы (такой как семейство опухолей саркомы Юинга, Капоши, мягких тканей, матки), синдрома Сезари, рака кожи (такого как меланома, карцинома из клеток Меркеля, немеланоцитарный рак кожи), мелкоклеточного рака легкого, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, сквамозной карциномы, сквамозного рака шеи неясной этиологии, метастатического рака желудка, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, Т-клеточной лимфомы (кожи, фунгоидного микоза и синдрома Сезари), рака яичка, рака горла, тимомы и рака тимуса, рака щитовидной железы, рака переходных клеток почечной лоханки и уретры, трофобластической опухоли (гестационной), опухоли неизвестной этиологии, нетипичных раков в детском возрасте, рака переходных клеток уретры и почечной лоханки, уретрального рака, рака матки, эндометриального рака, саркомы матки, макроглобулинемия Вальденстрема и опухоли Вильмса. В ряде случаев онкогенные мутации активизируют метаболизм глутамина. Клетки, экспрессирующие онкогенный K-Ras, характеризуются повышенным использованием глутамина. В конкретных вариантах осуществления раковые клетки имеют мутированный ген K-Ras. В конкретных вариантах осуществления рак ассоциирован с тканью мочевого пузыря, костного мозга, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи или щитовидной железы. Известно, что ген c-Myc подвергается изменениям при многих типах рака. Повышенная экспрессия белка Мус коррелирует с повышенной экспрессией глутамина-

зы, что приводит к активации метаболизма глутамина. В конкретных вариантах осуществления, раковые клетки имеют онкогенный ген с-Мус или повышенную экспрессию белка Мус. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с тканью мочевого пузыря, костей, кишечника, молочной железы, центральной нервной системы (такой как головной мозг), толстой кишки, желудочной системы (такой как желудок и кишечник), печени, легкого, яичника, предстательной железы, мышцы и кожи.

Например, наиболее распространенный тип почечноклеточного рака (RCC), светлоклеточный рак (ccRCC), тесно связан с генными мутациями фон Гиппеля-Линдау (VHL). Было показано, что линии VHL-дефицитных клеток характеризуются повышенной потребностью в глутамине, в результате потери способности образовывать жирные кислоты из глюкозы (Metallo et al., *Nature* 2013). Эта зависимость от глутамина делает клетки чувствительными к воздействию ингибиторов глутаминазы (Gameiro et al., *Cell Metab.* 2013). Конкретные варианты осуществления изобретения относятся к применению описанных в изобретении соединений для лечения VHL-дефицитных карцином. В конкретных вариантах осуществления рак представляет собой RCC. В конкретных вариантах осуществления рак представляет собой ccRCC.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является рецептором клеточной поверхности представителей семейства эпидермального фактора роста (EGF) белков внеклеточных лигандов. Мутации, связанные с сверхэкспрессией EGFR, ассоциированы с конкретными типами рака, в том числе с типами рака легкого. Приблизительно 10% пациентов с немелкоклеточным раком легкого в США и приблизительно 35% пациентов с немелкоклеточным раком легкого в Восточной Азии имеют опухоли, связанные с мутацией EGFR. Как правило, мутация EGFR происходит в области гена, который кодирует часть киназного домена EGFR. Обычно, такие мутации приводят к амплификации гена, повышенной киназной активности EGFR и гиперактивации ниже расположенных способствующих выживанию сигнальных путей. По поводу мутаций NSCLC и EGFR см. обзорную статью A. Kuykendall, et al. "Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Case Report, Literature Review, and Treatment Recommendations" *Cancer Control*, 2014, V. 21, No. 1, 67-73.

Ингибирование глутаминазы может быть также эффективным при некоторых редких типах рака, которые характеризуются мутациями или делециями ферментов цикла трикарбоновых кислот (TCA), включающих фумаратгидратазу (FH), сукцинатдегидрогеназу (SDH) и изоцитратдегидрогеназу (IDH). Глутамат снабжает энергией цикл TCA, перед тем как в нем начинают происходить мутации или делеции. В опубликованных исследованиях указывается, что метаболизм глутамина играет важную роль в синтезе фумарата и сукцината. Помимо FH и SDH существует доказательство того, что глутамин способствует продукции 2-гидроксиглутатрата, еще одного стимулятора образования опухоли, который аккумулируется у пациентов с опухолями, скрывающими в себе мутации в ферменте изоцитратдегидрогеназе. Таким образом, ингибиторы глутаминазы могут блокировать действие этих мутаций или делеций за счет ограничения доступности образующихся ранее исходных материалов. Редкие мутации в FH приводят к развитию наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC), когда у пациентов могут образовываться опухоли кожи, матки и почек. Некоторые гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) возникают из-за недостаточной экспрессии SDH и часто являются наследственными. Другие мутации, приводящие к потере функции SDH, обнаруживаются у пациентов с редким типом рака головы и шеи, известным как парагангиома, и редким раком надпочечников или экстра-надпочечниковым раком, известным как феохромоцитом, и редкой разновидностью светлоклеточного рака почки. Некоторые пациенты с глиомой, формой рака головного мозга, с хондросаркомой, редким типом рака костей, с холангиокарциномой, редким типом опухоли желчного протока, с острым миелобластным лейкозом (AML) или с высоким риском возникновения миелодисплазии/миелопролиферативных заболеваний, групп заболеваний крови, имеют активатор мутаций IDH1 или IDH2.

В конкретных вариантах осуществления изобретения описанные в изобретении соединения могут применяться для лечения заболевания с выявленной мутацией FH, SDH или IDH (1 и 2). Например, в конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой изоцитратдегидрогеназу (IDH)-мутантную солидную опухоль. В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой наследственный лейомиоматоз или почечно-клеточный рак (HLRCC). В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST) (например, SDH-дефицитную GIST), парагангиому, феохромоцитому или светлоклеточный рак почки (RCC). В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой глиому, хондросаркому, холангиокарциному, острый миелолейкоз (AML) или миелодисплазию/миелопролиферативное заболевание. В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой мезотелиому. В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой множественную миелому.

В конкретных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, имеющий мутации KRAS или EGFR.

Так как выживаемость многих раковых клеток зависит от экзогенного глутамина, то на основе степени глутаминовой зависимости между подтипами опухолевых клеток может возникать популяция клеток, которая является более восприимчивой к уменьшению глутамина. В качестве примера при анализе экспрессии генов рака молочной железы были выявлены пять присущих ему подтипов (люминальный А,

люминальный В, базальный, HER2+ и нормального типа). Недостаток глутамина отражается на росте и жизнеспособности всех клеток, но оказывается, что клетки базального типа являются более чувствительными к уменьшению экзогенного глутамина. Это подтверждает концепцию о том, что глутамин является очень важным источником энергии для клеточных линий при базальном подтипе рака молочной железы и позволяет предположить, что ингибирование фермента глутаминазы должно давать положительный эффект при лечении подтипов рака молочной железы, состоящий из базальных клеток. Трижды негативный рак молочной железы (TNBC) характеризуется недостаточной экспрессией эстрогенового рецептора, прогестеронового рецептора и рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста. Он имеет более высокую частоту возникновения рецидивов после химиотерапии и более неблагоприятный прогноз, чем в случаях других подтипов рака молочной железы. Важно отметить, что, по видимому, существует значительное сходство, выявляемое при идентификации метаболитов, между клетками трижды негативного рака молочной железы (TNBC) и клетками рака молочной железы базального подтипа. Поэтому вариант осуществления изобретения представляет собой применение описанных в изобретении соединений для лечения трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рак базальных подтипов рака молочной железы или подтипов рака молочной железы с низкой экспрессией клаудина.

В конкретных вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы лечения колоректального рака. В конкретных вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы лечения рака эндокринных желез, такого как аденома коры надпочечника, рак коры надпочечников, феохромоцитомы надпочечника и аденома паращитовидной железы.

В конкретных вариантах осуществления рак представляет собой меланому.

Общее истощение, обширная потеря мышечной массы, часто связано с плохим общим состоянием и высокой смертностью пациентов, больных раком. Теоретическим объяснением этого процесса является тот факт, что опухолям требуется большее количество глутамина, чем то, которое обычно поступает при питании, поэтому мышцы, основной источник глутамина, начинают разрушаться, для того чтобы обеспечить опухоль достаточным количеством питательного вещества. Соответственно, ингибирование глутаминазы может уменьшить степень разрушения мышечной ткани. Вариант осуществления изобретения представляет собой применение настоящих соединений для предотвращения, ингибирования или уменьшения истощения (кахексии).

В конкретных вариантах осуществления способ лечения или предотвращения рака может включать пероральное введение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, например, при приеме пищи совместно с химиотерапевтическим средством. Химиотерапевтические средства, которые могут быть совместно введены с соединениями по изобретению, включают АВТ-263, аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, азациитидин, AZD5363, вакцину из бацилл Кальмета-Герена (bcg), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфид, кампотедин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клотронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксифуридин, дексаметазон, дихлорацетат, диэнострол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, эксеместан, филграстин, флударабин, флуорокортизон, фторурацил (например, 5-фторурацил), флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин, метотрексат, милтефодин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, нилутамид, нокодазол, октреотид, оксалиплатин, олапариб, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талозопариб, тамоксифен, темозоломид, темсилолимус, тенипозид, тестостерон, тиогуанин, талидомид, тиотепа, дихлорид титаноцена, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндизин, винорелбин и вориностан (SAHA).

В конкретных вариантах осуществления одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из азациитидина, бортезомиба, капецитабина, карбоплатина, карфилзомиба, циклофосфамида, даунорубина, дексаметазона, доцетаксела, доксорубина, эпирубина, эрибулина, эрлотиниба, эверолимуса, фторурацила, гемцитабина, иксабепилона, леналидомида, метотрексата, митоксантрона, мутамицина, паклитаксела, помалидомида, ритуксимаба, тиотепа, винкрестина и винорелбина.

В конкретных вариантах осуществления одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из азациитидина, дексаметазона, доцетаксела, эрлотиниба, эверолимуса, паклитаксела и помалидомида.

Для лечения рака разработано большое количество комбинированных терапий. В конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть совместно введены в форме комбинированной терапии. Примеры комбинированных терапий, при которых соединения по изобретению могут быть совместно введены, показаны в таблице.

Примеры комбинированных терапий для лечения рака

Название комбинированной терапии	Терапевтические средства
ABV	Доксорубин, блеомицин, винбластин
ABVD	Доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AC (грудная железа)	Доксорубин, циклофосфамид
AC (саркома)	Доксорубин, цисплатин
AC (нейробластома)	Циклофосфамид, доксорубин
ACE	Циклофосфамид, доксорубин, этопозид
ACe	Циклофосфамид, доксорубин
AD	Доксорубин, дакарбазин
AP	Доксорубин, цисплатин
ARAC-DNR	Цитарабин, даунорубин
B-CAVe	Блеомицин, ломустин, доксорубин, винбластин
BCVPP	Кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	Блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкрестин, прокарбазин, преднизон, филтрастим
BER	Блеомицин, этопозид, цисплатин
BIP	Блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	Блеомицин, винкрестин, цисплатин, митомицин
CA	Цитарабин, аспарагиназа
CABO	Цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкрестин
CAF	Циклофосфамид, доксорубин, фторурацил
CAL-G	Циклофосфамид, даунорубин, винкрестин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	Циклофосфамид, доксорубин, метотрексат, прокарбазин
CAP	Циклофосфамид, доксорубин, дисплатин
CaT	Карбоплатин, п
CAV	Циклофосфамид, доксорубин, винкрестин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	Циклофосфамид, доксорубин, этопозид
CC	Циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	Цисплатин, этопозид
CEF	Циклофосфамид, эпирубин, фторурацил
CEPP (B)	Циклофосфамид, этопозид, преднизон, с или без блеомицина
CEV	Циклофосфамид, этопозид, винкрестин
CF	Цисплатин, фторурацил или карбоплатин, фторурацил
CHAP	Циклофосфамид или циклофосфамид, альтретамин, доксорубин, цисплатин
ChlVPP	Хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	Циклофосфамид, доксорубин, винкрестин, преднизон

CHOP-BLEO	Добавленный блеомицин к CHOP
CISCA	Циклофосфамид, доксорубин, цисплатин
CLD-BOMP	Блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
CMF	Метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	Циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
CMFVP	Циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
CMV	Цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	Циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	Циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
COB	Цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	Цисплатин, винкристин, доксорубин, этопозид
COMLA	Циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
COMP	Циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон
Схема Купера	Циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	Циклофосфамид, винкристин, преднизон
COPE	Циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
COPP	Циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфолейкоз)	Хлорамбуцил, преднизон
CP (рак яичников)	Циклофосфамид, цисплатин
CT	Цисплатин, паклитаксел
CVD	Цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	Карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	Циклофосфамид, винкристин, преднизон
CVPP	Ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	Циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дакарбазин
DA	Даунорубин, цитарабин
DAT	Даунорубин, цитарабин, тиогуанин
DAV	Даунорубин, цитарабин, этопозид
DCT	Даунорубин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	Цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	Доксорубин, ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	Дакарбазин, тамоксифен
DVP	Даунорубин, винкристин, преднизон
EAP	Этопозид, доксорубин, цисплатин
EC	Этопозид, карбоплатин
EFP	Etoposide, фторурацил, цисплатин
ELF	Этопозид, лейковорин, фторурацил
EMA 86	Митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	Этопозид, цисплатин
EVA	Этопозид, винбластин
FAC	Фторурацил, доксорубин, циклофосфамид
FAM	Фторурацил, доксорубин, митомицин
FAMTX	Метотрексат, лейковорин, доксорубин
FAP	Фторурацил, доксорубин, цисплатин
F-CL	Фторурацил, лейковорин
FEC	Фторурацил, циклофосфамид, эпирубин
FED	Фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	Флутамид, лейпролид
FZ	Флутамид, имплант гозерелина ацетата
HDMTX	Метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	Альтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
ICE-T	Ифосфамид, карбоплатин, этопозид, паклитаксел, месна
IDMTX/6-MP	Метотрексат, меркаптопурин, лейковорин

IE	Ифосфамид, этопозид, месна
IfoVP	Ифосфамид, этопозид, месна
IPA	Ифосфамид, цисплатин, доксорубин
M-2	Винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
MAC-III	Метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MACC	Метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, ломустин
MACOP-B	Метотрексат, лейковорин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	Месна, доксорубин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	Блеомицин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	Метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	Митоксантрон, цитарабин
MF	Метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	Ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	Месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
mini-BEAM	Кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	Блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	Мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	Мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	Мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	Мелфалан, преднизон
MP (рак предстательной железы)	Митоксантрон, преднизон
MTX/6-MO	Метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	Метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	Метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубин
MV (рак молочной железы)	Митомицин, винбластин
MV (острый миелолейкоз)	Митоксантрон, этопозид
M-VAC Метотрексат	Винбластин, доксорубин, цисплатин
MVP Митомицин	Винбластин, цисплатин
MVPP	Мехлорэтамин, винбластин, прокарбазин, преднизон
NFL	Митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	Митоксантрон, винбластин, винкристин
OPA	Винкристин, преднизон, доксорубин
OPPA	Добавляют прокарбазин к OPA.
PAC	Цисплатин, доксорубин
PAC-I	Цисплатин, доксорубин, циклофосфамид
PA-CI	Цисплатин, доксорубин
PC	Паклитаксел, карбоплатин или паклитаксел, цисплатин
PCV	Ломустин, прокарбазин, винкристин
PE	Паклитаксел, эстрамустин
PFL	Цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	Преднизон, винкристин, ломустин
ProMACE	Преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид

ProMACE/cytaBOM	Преднизон, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, котримоксазол
ProMACE/MOPP	Преднизон, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	Цисплатин, тенипозид
PVA	Преднизон, винкристин, аспаргиназа
PVB	Цисплатин, винбластин, блеомицин
Pvna	Преднизон, винкристин, даунорубин, аспаргиназа
SMF	Стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	Мехлорэтамин, доксорубин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TCF	Паклитаксел, цисплатин, фторурацил
TIP	Паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин
TTT	Метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Toro/CTX	Циклофосфамид, топотекан, месна
VAB-6	Циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	Винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACAdx	Винкристин, циклофосфамид, доксорубин, дактиномицин, винкристин
VAD	Винкристин, доксорубин, дексаметазон
VATH	Винбластин, доксорубин, тиотеп, флуоксиместерон
VBAR	Винкристин, кармусти, доксорубин, преднизон
VBCMP	Винкристин, кармусти, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VC	Винорелбин, цисплатин
VCAP	Винкристин, циклофосфамид, доксорубин, преднизон
VD	Винорелбин, доксорубин
VelP	Винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	Этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	Митомицин, винбластин
VMCP	Винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	Этопозид, цисплатин
V-TAD	Этопозид, тиогуанин, даунорубин, цитарабин
5+2	Цитарабин, даунорубин, митоксантрон
7+3	Цитарабин с даунорубином или идарубином или митоксантроном
"8 в 1"	Метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

В конкретных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть совместно введены с иммуномодулирующим средством. Примеры иммуномодулирующих средств, с которыми соединения по настоящему изобретению могут быть введены при комбинированной терапии, включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), интерфероны, имиквимод, IL-2, IL-7, IL-12, различные хемокины, синтетические цитозин-фосфат-гуанозин (CpG) олигодезоксинуклеотиды, глюкозы и синтетические препараты, такие как апремиласт, CC-122, CC-11006, CC-10015, леналидомид, помалидомид и талидомид. В конкретных вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой аналог талидомида, такой как описанный в патентных документах WO 1999/46258, WO 2008/033567, WO 2010/093434, WO 2010/093605, WO 2011/100380 и WO 2012/097116.

В конкретных вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут быть совместно введены с противораковым средством, выбранным из ингибитора фермента (такого как ингибитор киназы), ингибитора митоза, ДНК-модифицирующего средства и аналога цитидина. Примеры противораковых средств, с которыми соединения по настоящему изобретению могут быть введены при комбинированной терапии, включают ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы АТМ, ингибиторы АТР, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-kit, ДНК сшивающие средства, ДНК интеркалирующие средства и аналоги цитидина. В конкретных вариантах осуществления противораковое средство

представляет собой винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, МК2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб или GSK1120212.

Для пролиферации раковых клеток необходим синтез липидов. В норме, ацетил-КоА, используемый для синтеза липидов, образуется из митохондриального пула пирувата, который образуется в результате гликолиза. Даже в гипоксических условиях, таких как условия, которые обычно обнаруживаются в опухолевой среде, превращение пирувата в ацетил-КоА внутри митохондрии является понижающе регулируемым. В недавно проведенных исследованиях было обнаружено, что в таких гипоксических условиях клетки, наоборот, главным образом переключаются на использование каскада реакций, включающих восстановительное карбоксилирование α -кетоглутарата с образованием ацетил-КоА для синтеза липидов. Первая стадия этого каскада реакций включает превращение глутамина в глутамат под воздействием ферментов глутаминаз. Затем глутамат превращается в α -кетоглутарат, и образовавшийся α -кетоглутарат превращается в изоцитрат на стадии восстановительного карбоксилирования, катализируемого ферментами изоцитратдегидрогеназами. Переключение на этот каскад реакций восстановительного карбоксилирования также происходит в некоторых клеточных линиях рака почки, которые содержат или поврежденную митохондрию, или нарушенный сигнал для индуцирования фермента, ответственного за превращение гликолитического пирувата в ацетил-КоА. Аналогичное переключение происходит в клетках, подвергнутых воздействию ингибиторов дыхательной цепи митохондрий, таких как метформин, ротенон и антимицин. Поэтому в некоторых вариантах осуществления этого изобретения предлагается применение комбинаций ингибиторов дыхательной цепи митохондрий и ингибиторов глутаминазы для того, чтобы одновременно повысить зависимость раковых клеток от глутаминаза-зависимых каскадов реакций синтеза липидов и ингибировать именно эти каскады реакций.

Повышенную зависимость от гликолиза в опухолевых клетках можно объяснить, по видимому, тем, что в гипоксических условиях опухолевой среды нарушается митохондриальное дыхание. Кроме того, истощение запасов глюкозы индуцирует апоптоз в клетках, трансформированных онкогеном MYC. Эти факты позволяют предположить, что ингибирование гликолиза могло бы иметь терапевтическое значение для предотвращения пролиферации раковых клеток. В настоящее время имеется много подтвержденных результатами исследований ингибиторов гликолиза. Однако доступные ингибиторы гликолиза обычно не обладают высокой активностью, и поэтому при их применении требуется использование высоких доз, которые могут приводить к высоким уровням системной токсичности. Так как раковые клетки обычно используют как глюкозу, так и глутамин, в более высоких количествах, чем нормальные клетки, то нарушение использования метаболитов каждого из этих веществ, по-видимому, будет давать синергетический эффект. Поэтому в некоторых вариантах осуществления этого изобретения предлагается применение комбинаций ингибиторов каскада реакций гликолиза и ингибиторов глутаминазы. Такие ингибиторы гликолиза включают 2-деоксиглюкозу, лонидамин, 3-бромпируват, иматиниб, окситиамин, рапамицин и их фармакологические эквиваленты. Гликолиз может быть ингибирован косвенно путем истощения запасов НДЦ+ в результате повреждения ДНК, индуцированного ДНК-алкилирующими средствами, через каскад реакций, активированный поли(ДЦФ-рибоза)полимеразой. Поэтому в одном варианте осуществления этого изобретения предлагается применение комбинации ДНК-алкилирующих средств и ингибиторов глутаминазы. Раковые клетки используют каскад пентозофосфатных реакций наряду с каскадом гликолитических реакций для создания метаболических промежуточных соединений, образующихся из глюкозы. Поэтому в другом варианте осуществления этого изобретения предлагается применение комбинации ингибиторов пентозофосфата, таких как 6-аминоникотинамид, вместе с ингибиторами глутаминазы.

В конкретных вариантах осуществления соединение по изобретению может быть введено (например, перорально введено при приеме пищи) совместно с использованием нехимических методов лечения рака. В конкретных вариантах осуществления соединение по изобретению может быть введено совместно с проведением лучевой терапии. В конкретных вариантах осуществления, соединение по изобретению может быть введено совместно с проведением хирургического вмешательства, термоабляции, терапии фокусированным ультразвуком, криотерапии или их комбинации.

В конкретных вариантах осуществления различные соединения по изобретению могут быть совместно введены с одним или более другими соединениями по изобретению. Более того, такие комбинации могут быть совместно введены с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, применяемые для лечения рака, иммунологических или неврологических заболеваний, такие как средства, указанные выше.

В конкретных вариантах осуществления способ лечения или предотвращения рака, может включать пероральное введение соединения по изобретению, например ингибитора глутаминазы, или его фармацевтически приемлемой соли, например, при приеме пищи, совместно с иммуномодулирующим средством.

В конкретных вариантах осуществления совместное введение иммуномодулирующего средства и соединения по изобретению (т.е. ингибитора глутаминазы) позволяет достигать более сильного эффекта

по сравнению с индивидуальным введением иммуномодулирующего средства или ингибитора глутаминазы в качестве единственного средства.

В конкретных вариантах осуществления совместное введение иммуномодулирующего средства и ингибитора глутаминазы позволяет достигать дополнительного эффекта.

В конкретных вариантах осуществления совместное введение иммуномодулирующего средства и ингибитора глутаминазы позволяет достигать синергетического эффекта.

В конкретных вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующее средство вводят одновременно с ингибитором глутаминазы. В конкретных вариантах осуществления иммуномодулирующее средство вводят в течение приблизительно от 5 мин до приблизительно 168 ч до или после введения ингибитора глутаминазы.

В конкретных вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой апремиласт, леналидомид, помалидомид, талидомид, СС-11006 или СС-10015.

В конкретных вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению способами по изобретению, является резистентным к иммуномодулирующему средству. В конкретных вариантах осуществления рак является резистентным к апремиласту, леналидомиду, помалидомиду, талидомиду, СС-11006 или СС-10015.

Способы лечения или предотвращения рака могут дополнительно включать введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств, описанных выше.

В конкретных предпочтительных вариантах осуществления дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой дексаметазон.

III. Лекарственные наборы.

В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагается лекарственный набор, включающий: а) одну или более лекарственных форм с разовой дозой соединения по изобретению; б) одну или более лекарственных форм с разовой дозой упомянутого выше химиотерапевтического средства и с) инструкции по введению соединения по изобретению и химиотерапевтического средства. В инструкции может быть указано, что соединение следует принимать при приеме пищи. Например, в инструкции может быть указано, что соединение следует принимать после приема пищи. В инструкции может быть указано, что соединение следует принимать один, два или три раза в сутки, например, при приеме пищи или после приема пищи.

В настоящем изобретении предлагается лекарственный набор, включающий:

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более лекарственных форм с разовой дозой), включающую соединение по изобретению; и

б) инструкции по введению фармацевтической композиции, например, для лечения или предотвращения любого из описанных выше состояний, где в инструкциях указано, что соединение следует принимать при приеме пищи или после приема пищи.

В конкретных вариантах осуществления лекарственный набор дополнительно включает инструкции по введению фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, совместно с упомянутым выше химиотерапевтическим средством. В конкретных вариантах осуществления лекарственный набор дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде лекарственных форм с разовой дозой), включающую упомянутое выше химиотерапевтическое средство.

IV. Фармацевтические композиции.

Композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения индивидуума, если он в этом нуждается. В конкретных вариантах осуществления индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или не животному, такому как человек, предпочтительно вводить композицию или соединение в форме фармацевтической композиции, включающей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны и включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный физиологический раствор, или другие растворители или среды, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры. Могут быть отобраны вспомогательные вещества, например, для осуществления замедленного высвобождения лекарственного средства. Фармацевтическая композиция может находиться в виде дозированной лекарственной формы, такой как таблетка, капсула (в том числе заполненная гранулами капсула и желатиновая капсула), гранула, лиофилизированное вещество для растворения, порошок, раствор, сироп или другие подобные формы.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые вещества, которые применяют, например, для стабилизации, повышения растворимости или улучшения всасывания соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые вещества включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие вещества, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества.

Фармацевтическая композиция (фармацевтический препарат) может быть введена пациенту перорально (например, в форме водных или неводных растворов или суспензий, таблеток, капсул (в том числе заполненных гранулами капсул и желатиновых капсул), болюсов, порошков, гранул, паст). В конкрет-

ных вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Более подробную информацию по поводу подходящих способов введения и соответствующих им композиций можно найти, например, в патентных документах US Pat. №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитируемых в них патентах (содержание которых включено в изобретение путем ссылки на них).

Композиции могут быть для удобства представлены в виде лекарственной формы с однократной дозировкой и могут быть приготовлены любыми известными в фармацевтике методами. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя с получением лекарственной формы с однократной дозировкой, будет меняться в зависимости от реципиента, подвергаемого лечению, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя с получением лекарственной формы с однократной дозировкой, обычно будет составлять такое количество соединения, которое обеспечивает достижение терапевтического эффекта. Обычно в расчете на сто процентов это количество может изменяться от приблизительно 1 до приблизительно 99% активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 70%, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 30%.

Методы приготовления этих лекарственных форм или композиций включают стадию смешения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Обычно лекарственные формы готовят путем равномерного и тщательного смешения соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или с тонкоизмельченными твердыми носителями или и с теми и другими и затем, в случае необходимости, формования продукта.

Лекарственные формы по изобретению, применяемые для перорального введения, могут представлять собой капсулы (в том числе заполненные гранулами капсулы и желатиновые капсулы), крахмальные капсулы, пилюли, таблетки, леденцы (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагакантовой камеди), лиофилизированное вещество, порошки, гранулы или раствор или суспензию в водной или неводной жидкости, или жидкую эмульсию типа "масло в воде" или "вода в масле", или эликсир или сироп, или пастилки (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахарозы и аравийской камеди) и/или полоскания для рта и другие подобные формы, каждая из которых содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения могут быть также введены в форме болуса, лекарственной каши или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (в том числе заполненных гранулами капсул и желатиновых капсул), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и других подобных форм), активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или с любым из приведенных далее: (1) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) смазывающими средствами, такими как глицерин; (4) веществами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлителями растворения, такими как парафин; (6) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения; (7) увлажняющими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеролмоностеарат; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси; (10) комплексообразующими веществами, такими как, модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) окрашивающими средствами. В случае капсул (в том числе заполненных гранулами капсул и желатиновых капсул), таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также включать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, в которых применяют такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вспомогательные вещества.

Таблетка может быть приготовлена методом прессования или формования, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, вещества для улучшения распадаемости таблеток (например, натрия крахмалгликолята или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного вещества или диспергирующего вещества. Сформованные таблетки могут быть приготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

На таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (в том числе заполненные гранулами капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, может быть необязательно нанесена насечка или они могут быть приготовлены с нанесенными по-

крытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в фармацевтике. Они могут быть также приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать замедленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента при их использовании, например, с гидроксипропилметилцеллюлозой в различных соотношениях для обеспечения требуемого профиля высвобождения, с другими полимерными матрицами, липосомами и/или микросферами. Они могут быть подвергнуты стерилизации, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или некоторой другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать затемняющие вещества, и они могут представлять собой композицию, высвобождающую активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в конкретной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, в режиме замедленного высвобождения. Примеры веществ, в которые могут быть заключены композиции, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может быть также микроинкапсулирован, в случае необходимости, с помощью одного или более из упомянутых выше вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы, применяемые для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для растворения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в фармацевтике, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло из проросших зерен, оливковое масло, касторовое масло и сезамовое масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирной кислоты и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и запах, окрашивающие вещества, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие вещества, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовую камедь и их смеси.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и другие подобные полиолы), и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может быть обеспечена, например, путем использования материалов для формирования покрытий, таких как лецитин, путем получения частиц требуемого размера в случае дисперсий, и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, увлажняющие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем введения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и других подобных средств. Может быть также желательным введение в композиции изотонических веществ, таких как сахара, хлорид натрия и другие подобные вещества. Кроме того, может быть получена инъекционная фармацевтическая форма для пролонгированного всасывания путем добавления веществ, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Для использования в способах по настоящему изобретению активные соединения могут быть введены в чистом виде или в форме фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут быть изменены, для того чтобы иметь количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без оказания токсического воздействия на пациента.

Выбранные уровни дозирования будут зависеть от ряда факторов, включающих активность используемого конкретного соединения или комбинации соединений или его сложного эфира, соли или амида, способ введения, время введения, скорость экскреции используемого конкретного соединения (соединений), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с применяемым конкретным соединением (соединениями), возраст, пол, массу, состояние, общее состояние здоровья и перенесенные ранее заболевания пациента, подвергаемого лечению, и другие подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Лечащий врач или ветеринар с обычным уровнем квалификации может легко определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, ле-

чащий врач или ветеринар может начать лечение с уровней доз фармацевтической композиции или соединения, которые ниже, чем уровни доз, необходимые для достижения требуемого терапевтического эффекта, и затем постепенно повышать дозу до достижения требуемого эффекта.

Обычно применяемая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, которая эффективна для достижения терапевтического эффекта. Обычно такая эффективная доза будет зависеть от описанных выше факторов.

При необходимости, эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в форме одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы времени в течение суток, необязательно, в виде лекарственных форм с однократной дозировкой. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, активное соединение может быть введено два или три раза в сутки. В предпочтительных вариантах осуществления, активное соединение может быть введено один раз в сутки.

Пациентом, которого подвергают этому лечению, является любое нуждающееся в лечении животное, в том числе приматы, в частности люди, и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и обычно домашняя птица и домашние животные.

В конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению могут применяться в одиночку или вводиться совместно с другим типом терапевтического средства.

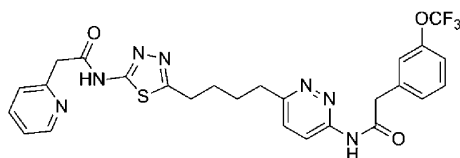
Это изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления предполагаемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли с алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмонием. В конкретных вариантах осуществления предполагаемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли с L-аргинином, бенетамином, бензатином, бетаином, гидроксидом кальция, холином, динолом, диэтаноломином, диэтиламином, 2-(диэтиламино)этанолом, этаноламином, этилендиамином, N-метилглюкамином, гидрабамином, 1H-имидазолом, литием, L-лизином, магнием, 4-(2-гидроксиэтил)морфолином, пиперазином, калием, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидином, натрием, триэтаноломином, трометином и цинком. В конкретных вариантах осуществления предполагаемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли с Na, Ca, K, Mg, Zn или с другими металлами.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут также существовать в форме различных сольватов, таких как сольваты с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и другими подобными растворителями. Могут быть также приготовлены смеси таких сольватов. Сольват может образовываться в результате присоединения молекул растворителя при проведении кристаллизации, который обычно используется при приготовлении соли или кристаллизации, или молекул дополнительного растворителя, добавляемого к этому растворителю. В композициях могут также присутствовать увлажняющие вещества, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие вещества, вещества для облегчения выемки таблеток из форм, вещества для нанесения покрытий, подсластители, вещества, корректирующие вкус и запах, и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и другие подобные соединения; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), лецитин, пропилгаллат, α -токоферол и другие подобные соединения; и (3) вещества, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и другие подобные соединения.

V. Способы.

Изобретение относится к способу лечения рака, включающему пероральное введение соединения, имеющего следующую структуру:



где соединение вводят при приеме пищи.

В конкретных вариантах осуществления субъектом является млекопитающее. В конкретных предпочтительных вариантах осуществления субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят перорально субъекту (например, человеку) в период времени от 30 мин до принятия внутрь пищи до 6 ч после принятия внутрь пищи, например от 30 мин до принятия внутрь пищи до 5 ч после принятия внутрь пищи, от 30 мин до принятия внутрь пищи до 4 ч после принятия внутрь пищи, от 30 мин до принятия внутрь пищи до 3 ч после принятия

внутри пищи, от 30 мин до принятия внутрь пищи до 2 ч после принятия внутрь пищи, или от 30 мин до принятия внутрь пищи до 1 ч после принятия внутрь пищи. Предпочтительно, чтобы соединение вводилось субъекту в период времени от 30 мин до принятия внутрь пищи до 90 мин после принятия внутрь пищи, например от 20 мин до принятия внутрь пищи до 90 мин после принятия внутрь пищи, от 20 мин до принятия внутрь пищи до 60 мин после принятия внутрь пищи, от 10 мин до принятия внутрь пищи до 60 мин после принятия внутрь пищи, от 5 мин до принятия внутрь пищи до 60 мин после принятия внутрь пищи или от 5 мин до принятия внутрь пищи до 30 мин после принятия внутрь пищи.

В некоторых вариантах осуществления способ включает пероральное введение ингибитора глутаминазы вышеуказанной формулы с пищей. Суточная пероральная доза соединения составляет от 300 до 3000 мг, от 600 до 2400 мг, от 800 до 2200 мг, от 1000 до 2000 мг или от 1200 до 1800 мг или приблизительно 1600 мг.

В некоторых вариантах осуществления суммарную эквивалентную дозу от 100 мг до 10 г соединения указанной формулы вводят перорально в сутки. Термин "суммарная доза" относится к суммарному количеству соединения, вводимого, например, в сутки. Например, если дозу 600 мг соединения вводят два раза в сутки, то суммарная доза составляет 1200 мг в сутки. Термин "эквивалентное количество соединения указанной формулы" относится к введению количества соединения, которое имеет такую же эффективность, как количество соединения указанной формулы.

Примеры

Пример 1. Сравнение доз различной величины.

Соединение указанной выше формулы (СВ-839) вводили перорально пятнадцати человекам с острым лейкозом в течение 22 дней. Соединение вводили три раза в сутки ("TID") при дозах в диапазоне от 100 мг в дозе до 1000 мг в дозе (т.е. суммарно от 300 до 3000 мг соединения в сутки). Определяли уровни соединений в плазме крови в 1, 15 и 22 день. Реципиенты получали соединение на пустой желудок в 1 и 15 день (например, без принятия пищи, как это определено в изобретении) и на полный желудок на 22 день (например, с принятием пищи, как это определено в изобретении). Введение соединения на пустой желудок состояло из перорального введения первой дозы за 1 ч до завтрака 1, перорального введения второй дозы в 3 ч после полудня и перорального введения третьей дозы перед отходом ко сну. С ростом дозы наблюдалось увеличение время воздействия препарата (фиг. 1 и 2). Было обнаружено, что равновесная концентрация СВ-839 в плазме крови на 15 день постоянно превышала 250 нМ у большинства пациентов, получавших дозу 600 мг три раза в сутки и более высокую (фиг. 2), которая, как было показано ранее, является терапевтически эффективной концентрацией в плазме. Было обнаружено, что мононуклеары периферической крови (РВМС) у трех пациентов, подвергнутых лечению дозами 600, 800 и 1000 мг три раза в сутки, имели от 10 до 58% лейкозных бластных клеток и характеризовались >94% ингибированием активности глутаминазы. При введении СВ-839 в дозе 600 мг два раза в сутки при приеме пищи, величина *Stach* достигалась в течение 2-6 ч, и уровни соединения в плазме крови превышали 450 нМ у всех пациентов, что указывает на то, что прием на полный желудок дает в результате более высокое время воздействия препарата (фиг. 2).

Пример 2. Сравнение введения на полный и пустой желудок.

Каждому пациенту из примера 1, которого оставляли для участия в испытании, вводили 600 мг соединения формулы III перорально два раза в сутки ("BID") при приеме пищи каждый день после 22 дня испытания (т.е. 1200 мг соединения в сутки). Уровни соединения в плазме крови определяли в 1, 15 и 22 день при дозировании два раза в сутки для сравнения с результатами испытаний в примере 1. Фармакокинетические данные сравнивали с данными для пациентов, получавших 600 мг соединения три раза в сутки на пустой желудок (т.е. 1800 мг соединения в сутки без принятия пищи, как это определено в изобретении), и данными для пациентов, получавших 600 мг два раза в сутки на полный желудок (т.е. 1200 мг соединения в сутки при принятии пищи, как это определено в изобретении). Эти данные подтвердили, что каждая группа характеризовалась одним и тем же временем воздействия соединения, несмотря на то, что группа, который вводили соединение на полный желудок, получала меньшее количество соединения в сутки, чем группа, который вводили соединение на пустой желудок (фиг. 4 и 5).

Пример 3. Результаты.

В примерах 1 и 2 не было выявлено дозолимитирующей токсичности, а связанные с проведением лечения побочные эффекты, которые возникали у более чем 10% пациентов, включали повышение уровней трансаминазы (у 4 пациентов) и повышение уровней билирубина (у 2 пациентов). Считалось, что проявление 3 или более побочных эффектов у 10% субъектов не были связаны с лечением. Стабилизация заболевания в течение 4-10 циклов наблюдалась у 5 (33%) из 15 пациентов, на которых оценивали эффективность при всех уровнях дозы, при этом пациенты подвергались воздействию испытываемого лекарственного средства в среднем в течение 134 дней (т.е. в течение более чем 6 циклов; 1 цикл=21 день). У одного пациента наблюдалась полная ремиссия в костном мозге при неполном восстановлении мононуклеаров периферической крови после 6 циклов дозирования. Все пациенты со стабилизацией заболевания или в более лучшем состоянии были старше 65 лет, и к ним нельзя было применять терапию с высокими дозами.

Пример 4. Фармакокинетика.

СВ-839 вводили раковым больным в соответствии со схемой дозирования, приведенной на фиг. 6. Период полувыведения СВ-839 составлял приблизительно 4 ч. Воздействие обычно увеличивается с ростом дозы.

Как показано на фиг. 6-8, необходимые концентрации СВ-839 поддерживают путем уменьшения фармакокинетических изменений в результате использования схемы дозирования два раза в сутки на полный желудок.

Включение в изобретение содержания литературных источников путем ссылки на них.

Содержание всех цитируемых в изобретении публикаций и патентов включено в настоящее изобретение путем ссылок на них, и это равносильно тому, что если бы содержание каждой отдельной публикации или патента было бы конкретно и индивидуально включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее. В случае возникновения противоречий, приоритет имеет настоящее изобретение и в том числе любые приводимые в нем определения.

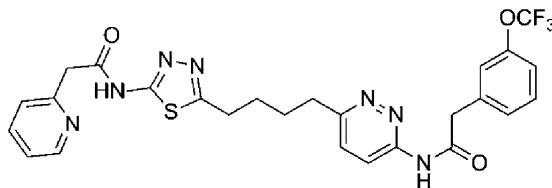
В частности, подходящие соединения для применения изобретения на практике и методы синтеза указанных соединений описаны в патентной литературе US Patent № 8604016, US Patent Application Publication № 2014/0194421 и US Application Publication № 2015/0004134, 2014/0142081 и 2014/0142146, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

Эквиваленты.

Выше были обсуждены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, но приведенное описание является только иллюстрацией и не ограничивает настоящее изобретение. После ознакомления с описанием и приведенными ниже пунктами формулы настоящего изобретения для специалистов в этой области станет очевидной возможность существования многих вариантов изобретения. Полный объем изобретения должен определяться пунктами формулы изобретения вместе с полным объемом эквивалентов и описанием изобретения, так же как и такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, включающий пероральное введение ингибитора глутаминазы, имеющего следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор глутаминазы вводят два раза в сутки в количестве от 300 до 3000 мг в сутки и где ингибитор глутаминазы вводят с пищей.

2. Способ по п.1, где рак выбирают из рака молочной железы, колоректального рака, рака эндокринных желез, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, рака почки и В-клеточного злокачественного новообразования.

3. Способ по п.2, где рак представляет собой рак молочной железы.

4. Способ по п.3, где рак молочной железы включает рак молочной железы базального типа, трижды негативный рак молочной железы или рак молочной железы с низкой экспрессией клаудина.

5. Способ по п.2, где рак представляет собой колоректальный рак.

6. Способ по п.2, где рак представляет собой рак эндокринных желез.

7. Способ по п.6, где рак эндокринных желез выбирают из аденомы коры надпочечника, карциномы коры надпочечника, феохромоцитомы надпочечника и аденомы паращитовидной железы.

8. Способ по п.2, где рак представляет собой меланому.

9. Способ по п.2, где рак представляет собой рак почки.

10. Способ по п.2, где рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

11. Способ по п.10, где В-клеточное злокачественное новообразование выбирают из множественной миеломы, лейкоза и лимфомы.

12. Способ по п.11, где В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому.

13. Способ по п.11, где В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой лейкоз.

14. Способ по п.13, где лейкоз выбирают из острого лимфобластного лейкоза и хронического лимфобластного лейкоза.

15. Способ по п.11, где В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой лимфому.

16. Способ по п.15, где лимфому выбирают из лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы и лимфомы Ходжкина.

17. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств.

18. Способ по п.17, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из Navitoclax (навитоклакса), аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, аспарагиназы, азациитидина, AZD5363, вакцины из бацилл Кальмета-Герена (bcg), бикалутамида, блеомицина, бортезомиба, буссерелина, бусульфана, кампотецина, капецитабина, карбоплатина, карфилзомиба, кармустина, хлорамбуцила, хлорохина, цисплатина, кладрибина, клодроната, кобиметиниба, колхицина, циклофосфамида, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, деметоксивиридина, дексаметазона, ди-хлорацетата, диенэстрола, диэтилстильбэстрола, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, эрибулина, эрлотиниба, эстрадиола, эстрамустина, этопозид, эверолимуса, эксместана, филграстима, флударабина, флуорокортизона, фторурацила (например, 5-фторурацила), флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, генистеина, гозерелина, гидроксимочевина, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, интерферона, ирино-текана, иксабепилона, леналидомида, летрозол, лейковорина, лейпролида, левамизола, ломустина, лонидамина, мехлорэтамидина, медроксипрогестерона, мегестрола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метформина, метотрексата, милтефолина, митомицина, митотана, митоксантрона, мутамицина, МК-2206, нилутамида, нокадазола, октреотида, оксалиплатина, олапариба, паклитаксела, памидроната, пазопаниба, пентостатина, перифосина, PF-04691502, пликамицина, помалидомида, порфимера, прокарбазина, рал-титрекседа, ритуксимаба, ромидепсина, рукапариба, селуметиниба, сорафениба, стрептозоцина, сунити-ниба, сурамина, талазопариба, тамоксифена, темозоломида, темсиролимуза, тенипозид, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, дихлорида титаноцена, топотекана, траметиниба, трастузумаба, тре-тиноина, велипариба, винбластин, винкристин, виндизина, винорелбина и вориностата (SANA).

19. Способ по п.18, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из следующих химиотерапевтических средств: азациитидина, бортезомиба, капецитабина, карбоплатина, карфилзомиба, циклофосфамида, даунорубицина, дексаметазона, доцетаксела, доксорубицина, эпируби-цина, эрибулина, эрлотиниба, эверолимуса, фторурацила, гемцитабина, иксабепилона, леналидомида, метотрексата, митоксантрона, мутамицина, паклитаксела, помалидомида, ритуксимаба, тиотепы, винкри-стина и винорелбина.

20. Способ по п.19, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из азациитидина, дексаметазона, доцетаксела, эрлотиниба, эверолимуса, паклитаксела и помалидомида.

21. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, где в сутки вводят от 300 до 3000 мг ингибитора глутаминазы.

22. Способ по п.21, где в сутки вводят от 600 до 2400 мг ингибитора глутаминазы.

23. Способ по п.22, где в сутки вводят от 1000 до 2000 мг ингибитора глутаминазы.

24. Способ по п.23, где в сутки вводят 1200 или 1800 мг ингибитора глутаминазы.

25. Способ по любому одному из пп.1-21, где в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную от 300 до 3000 мг ингибитора глутаминазы.

26. Способ по п.25, где в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную от 600 до 2400 мг ингиби-тора глутаминазы.

27. Способ по п.26, где в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную от 1000 до 2000 мг ингиби-тора глутаминазы.

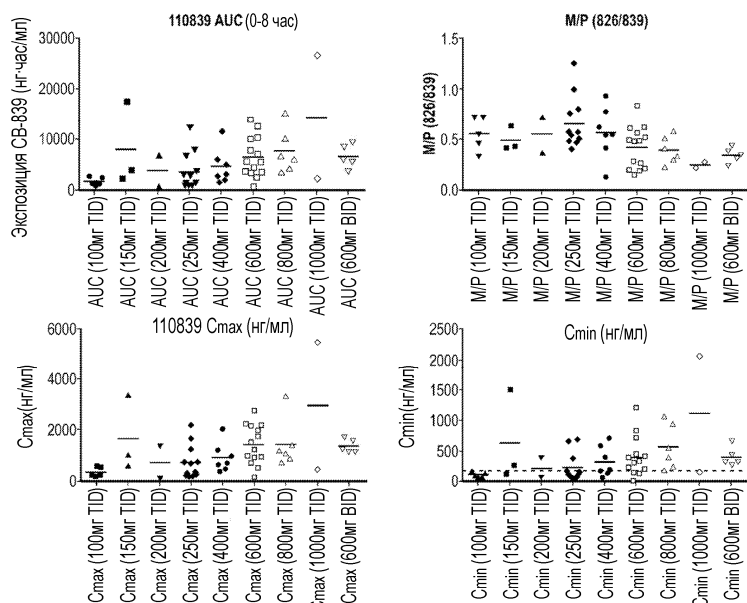
28. Способ по п.27, где в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную 1200 или 1800 мг ингибито-ра глутаминазы.

29. Способ по п.28, где дозу, эквивалентную 600 мг ингибитора глутаминазы, вводят два раза в су-тки.

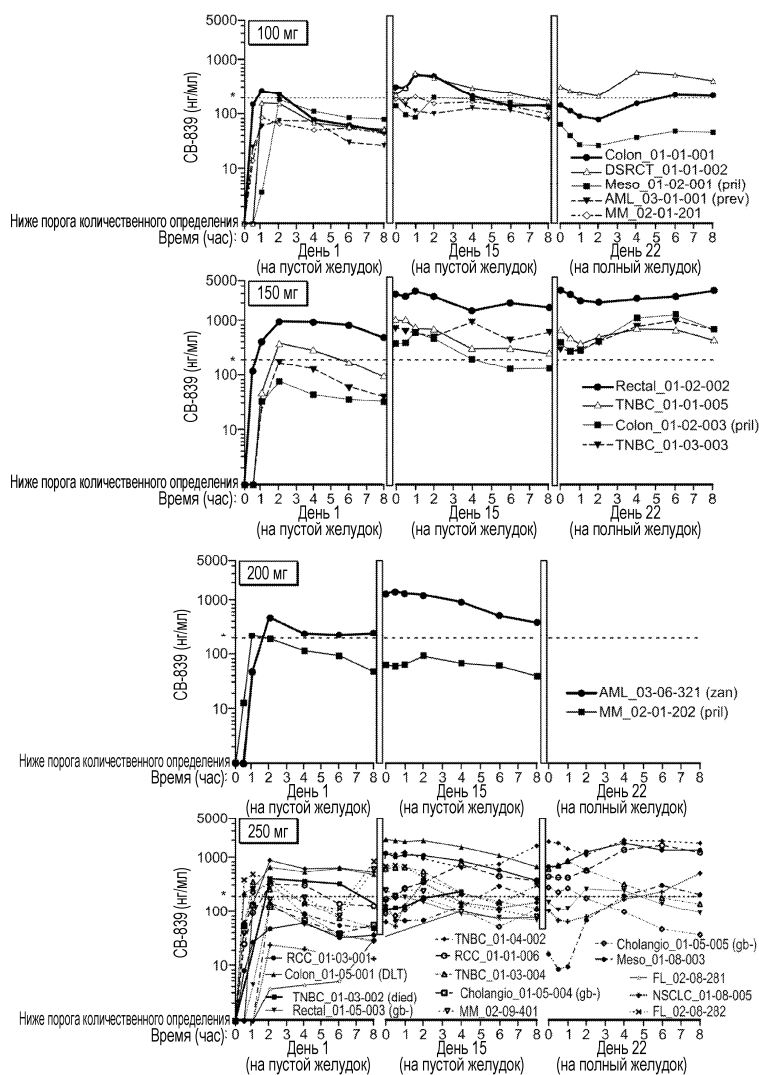
30. Способ по п.27, где в сутки вводят суммарную дозу, эквивалентную 1600 мг ингибитора глута-миназы.

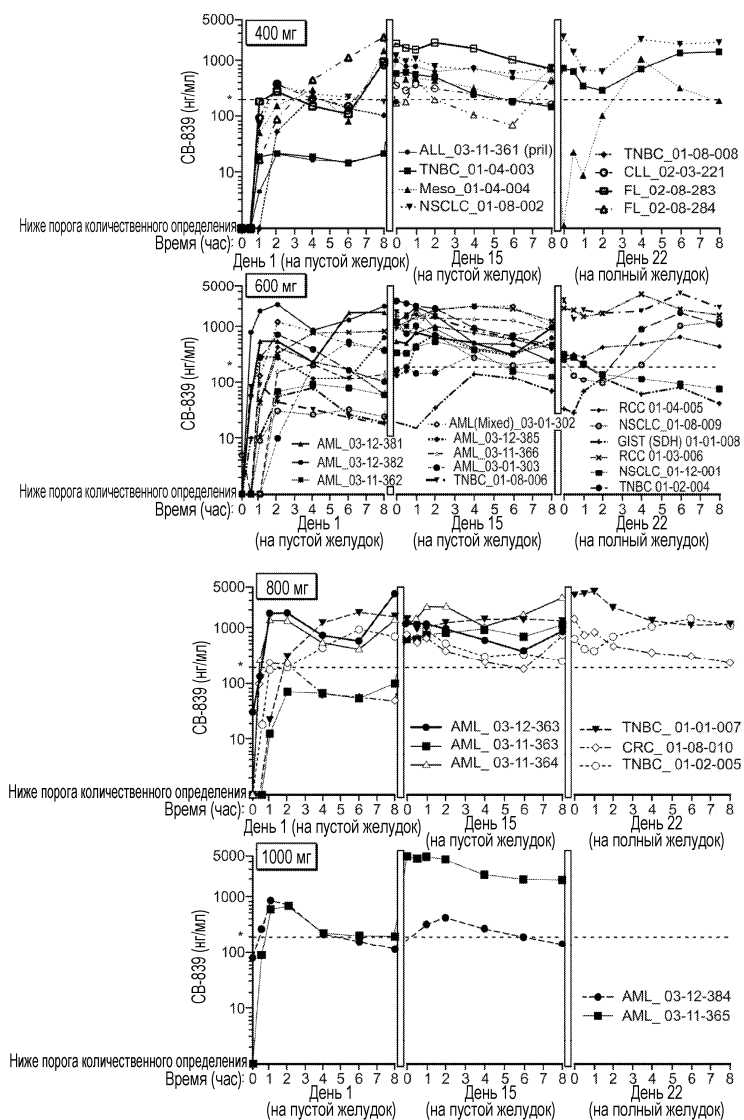
31. Способ по п.30, где дозу, эквивалентную 800 мг ингибитора глутаминазы, вводят два раза в су-тки.

32. Способ по любому предшествующему пункту, где ингибитор глутаминазы вводят человеку.

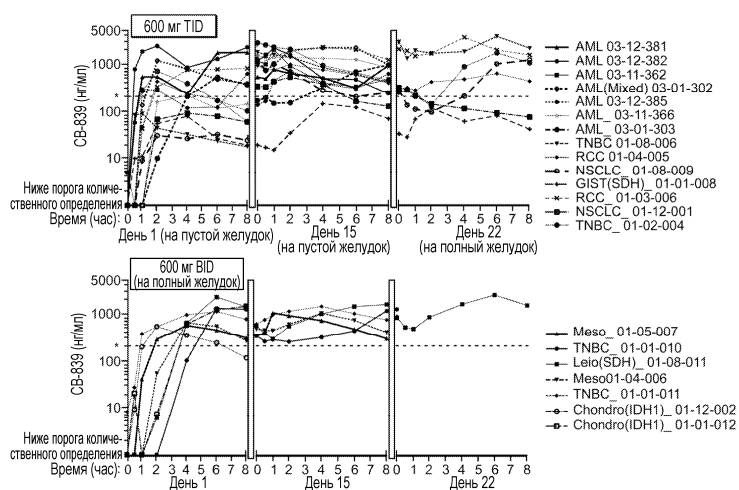


Фиг. 1

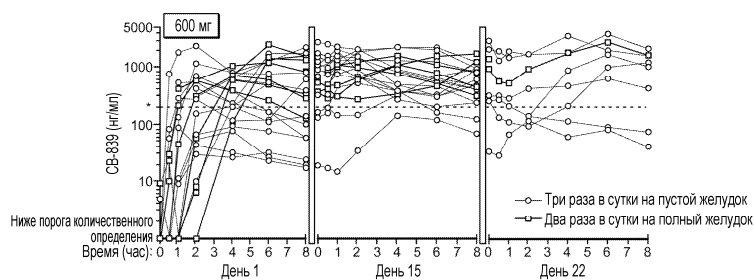




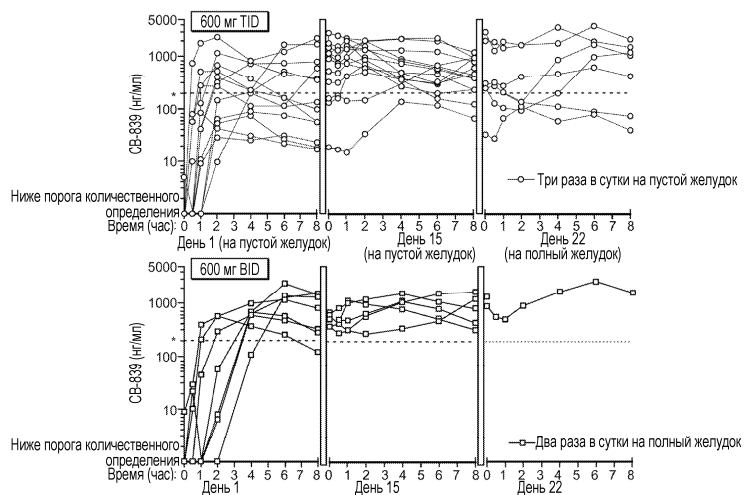
Фиг. 2



Фиг. 3



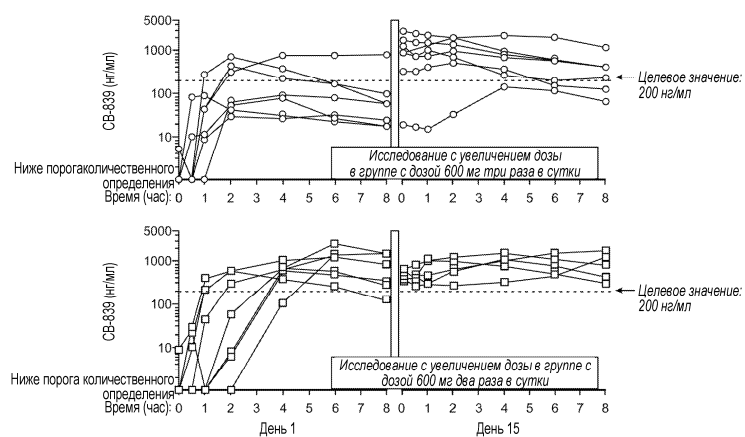
Фиг. 4



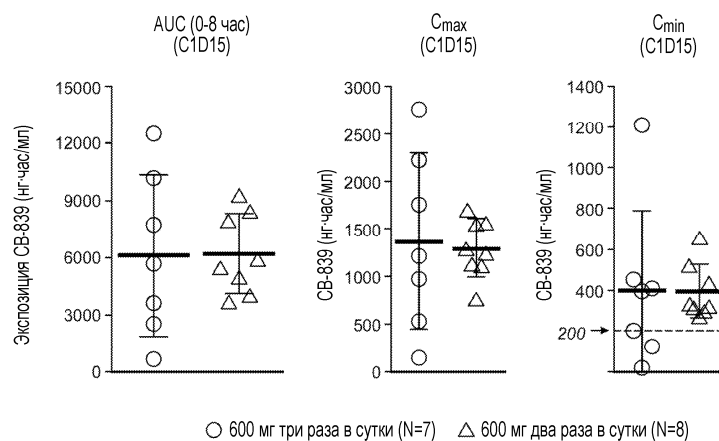
Фиг. 5

		Доза (мг)	100	150	250	400	600	800	600
		Схема дозирования	TID	TID	TID	TID	TID	TID	BID
		N	3	4	10	3	7	3	8
AUC (0-8 час) (нг·час/мл)	Average	1980	7167	3852	3959	6125	5575	6201	
	Variation (%CV)	33%	98%	101%	46%	70%	72%	34%	
C _{max} (нг/мл)	Average	432	1467	778	846	1366	1019	1291	
	Variation (%CV)	46%	87%	89%	38%	68%	35%	23%	
C _{min} (нг/мл)	Average	134	585	241	306	400	457	366	
	Variation (%CV)	32%	108%	105%	80%	98%	92%	35%	

Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2