

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037555**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.13

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

(21) Номер заявки
201791953

(22) Дата подачи заявки
2016.04.01

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ 6-{4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ}-
N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС**

(31) **62/141,980**

(56) **WO-A1-2012049277**

(32) **2015.04.02**

(33) **US**

(43) **2018.01.31**

(86) **PCT/IB2016/051880**

(87) **WO 2016/157149 2016.10.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРОКСИМЭЙДЖЕН, ЭЛЭЛСИ (US)

(72) Изобретатель:
**Ричардсон Питер (GB), Уоллинг
Жаклин Мэри (US), Фестучча
Клаудио (IT)**

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

(57) Изобретение относится к применению 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамиду или к его фармацевтически приемлемой соли для лечения раковых заболеваний ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому. Изобретение также относится к комбинированным способам лечения с применением лучевой терапии и/или химиотерапевтического средства, предназначенного для лечения рака.

B1

037555

037555 B1

Введение

Изобретение, раскрытое в заявке, относится к применению антагониста CXCR4, 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид при лечении раковых заболеваний ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому. Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу лечения пациента, страдающего от ракового заболевания ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому, включающему введение пациенту 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с лучевой терапией и/или химиотерапевтическим средством.

Известный уровень техники

CXCR4 является сопряженным с G-белком рецептором, природным эндогенным лигандом которого является цитокин SDF-1 (полученный из стромы фактор-1; также именуемый как CXCL12). CXCR4 был впервые открыт как корецептор, CD4, для проникновения T-клеточной линии-тропика (X4) HIV-1 в T-клетки. Было показано, что действие CXCR4 (в комбинации с фактором, стимулирующим колонии гранулоцитов (G-CSF)) повышает выход гематопоэтических (Vogtmeier et al., 2005) и эндотелиальных клеток-предшественников (Pitchford et al., 2009) и мобилизацию стволовых клеток. Взаимодействие CXCR4-SDF-1 также является основным регулятором перемещения раковых стволовых клеток в организме человека (Croker и Allan, 2008) и играет ключевую роль в развитии и метастазировании различного типа раковых клеток в органах, в которых наблюдается высокая экспрессия SDF-1 (Zlotnik, 2008).

Некоторые типы раковых заболеваний (включая немелкоклеточный рак легких, рак груди и глиобластому) экспрессируют CXCR4 и SDF-1, которые в значительной степени участвуют в поддержании раковых стволовых клеток (Wang et al., 2006; Croker и Allan, 2008) и в рецидиве опухолей после лечения. Кроме того, было показано, что CXCR4 принимают участие в образовании новых кровеносных сосудов в экспериментальных опухолях (Kioi et al., 2010).

Особый интерес представляет наблюдение, что экспрессия CXCR4 при многих раковых заболеваниях связана с небольшой популяцией клеток, которые проявляют аналогичные стволовым клеткам характеристики, т.е. они являются опухолеобразующими. Такие клетки, похожие на стволовые клетки, размножаются в специфических условиях тканевой культуры (не содержащей сыворотки плюс EGF и FGF) и принимают активное участие в опосредовании распространения метастазов (см., например, Hermann et al., 2007). При раковых заболеваниях ЦНС (включая первичные опухоли мозга) такие клетки активно участвуют в распространении рака в мозгу (Zagzag et al., 2008).

У людей раковые заболевания ЦНС включают глиомы, наиболее часто встречающиеся первичные опухоли мозга. Глиомы возникают из поддерживающих глиальных клеток мозга и обычно связаны с тяжелыми прогнозами. В зависимости от происхождения клеток глиомы включают астроцитомы, эпендимомы, глиобластомы, олигодендроглиомы и др. Высококлеточные астроцитомы, которые включают мультиформатные глиобластомы (GBM) и анапластические астроцитомы (AA), являются наиболее обычными природными опухолями у взрослых.

Глиомы определяют гистологически в зависимости от того, демонстрируют ли они в основном астроцитную или олигодендроглиальную морфологию. Глиомы подразделяют на гипоглиальные, ядерно атипичные, некротические, митотические фигуры и микрососудистые пролиферации - все характеристики, связанные с биологически агрессивным поведением. Такая система диагностики была разработана в течение более десятилетий клинических экспериментов с глиомами и теперь стала краеугольным камнем в нейроонкологии. Классификационная схема астроцитных глиом Всемирной организации здравоохранения подразделяет их на четыре степени (4). Менее злокачественные опухоли соответствуют степени I (пилочитные астроцитомы) и степени II (астроцитные глиомы), тогда как более злокачественные опухоли соответствуют степени III (анапластические астроцитомы) и степени IV (GBM). Олигодендроглиомы и смешанные глиомы (глиомы как с олигодендроглиальными, так и астроцитными компонентами) встречаются в низшей степени (степень II) и в более злокачественных вариантах (степень III).

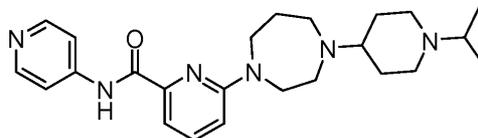
Такие опухоли обычно лечат при первом диагнозе комбинацией хирургии, фокусированной лучевой терапией и алкилирующим ДНК соединением, темозоломидом. Однако у некоторых пациентов, опухоли возобновляют рост, что предполагает, что такие опухоли являются или стали, резистентными к темозоломиду. Резистентность к темозоломиду часто является следствием экспрессии ДНК репарационного фермента O-6-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT). Метастазирующие раковые заболевания ЦНС (т.е. те, которые возникают в результате распространения периферических раковых заболеваний, таких как рак груди или легких) лечат аналогичным образом, хотя иногда используют облучение всего мозга, а не фокусированную лучевую терапию. Лечение раковых заболеваний ЦНС с помощью хирургии не всегда возможно или желательно, например, если опухоль недоступна (например, расположена глубоко в мозгу) или пациент может быть неспособен выдержать травму нейрохирургии, вероятно из-за преклонного возраста и/или слабости. Известно, что облучение (радиотерапия) и лечение цитотоксическим средством (химиотерапия) имеют нежелательные побочные эффекты. Поэтому существует настоятельная медицинская необходимость в лечении раковых заболеваний ЦНС, включая раковые заболевания мозга. Некоторые химиотерапевтические соединения преодолевают гематоэнцефалический барьер в дос-

таточной степени, чтобы достичь в мозгу эффективной терапевтической концентрации для лечения раковых заболеваний ЦНС при системном введении химиотерапевтических средств. Одним из соединений, которые преодолевают гематоэнцефалический барьер, является ломустин, алкилирующее ДНК соединение, которое широко используют в клинических испытаниях раковых заболеваний мозга. Другие включают темозоломид, кармустин, иринотекан и карбоплатин.

Имеются сообщения об исследовании лечения раковых заболеваний ЦНС у мышей с применением комбинации антагониста CXCR4 AMD3100 и лучевой терапии или химиотерапевтического средства (например, Redjal et al., 2006; и Chen et al., 2013). Однако ожидается, что пациенты, которых лечили комбинацией AMD3100 и радиотерапией и/или химиотерапевтическим средством, будут подвержены большим токсическим побочным эффектам, чем пациенты, которых лечили только AMD3100 или радиотерапией и/или химиотерапевтическим средством. Известно, что костный мозг обеспечивает защитное и обеспечивающее питание окружение для гематопозитических стволовых клеток (HSCs), которые необходимы для поддержания запаса клеток крови. Лечение антагонистом CXCR4, таким как AMD3100, мобилизует HSCs из костного мозга. При введении GCSF мобилизуется достаточное количество HSCs, чтобы обеспечить трансплантацию HSC (т.е. HSCs собирают и хранят до введения пациенту, который подвергается агрессивной химиотерапии). Такая процедура особенно полезна при лечении раковых заболеваний костного мозга, таких как множественная миелома, так как она позволяет проводить агрессивную химиотерапию с последующим восстановлением костного мозга (Di Persio et al., 2009; Micallef et al., 2009). Цитопротекторную природу костного мозга можно проследить для HSCs (Kopp et al., 2005) и некоторых раковых стволовых клеток, таких как те, что наблюдаются при острой лимфобластной лейкемии (Colmone et al., 2008; Yang et al., 2013).

Пациенты, подвергшиеся лечению химиотерапией и/или лучевой терапией, обычно испытывают побочные эффекты, связанные с деструкцией HSCs костного мозга. Ожидают, что выделение HSCs из защитного окружения костного мозга еще усиливает такие побочные эффекты, потенциально вызывая анемию и нейтропению. Поэтому существует неудовлетворенная медицинская потребность в комбинациях антагониста CXCR4 и химиотерапевтического средства для лечения раковых заболеваний, включая раковые заболевания ЦНС, лечения, обладающего пониженным риском побочных эффектов.

В литературе известны антагонисты CXCR4. Например, в WO 2012/049277 раскрыто строение и получение антагониста CXCR4, 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид, который является примером 30, и имеет структуру



Сущность изобретения

В первом аспекте изобретения авторами изобретения было обнаружено, что 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид неожиданно оказался эффективным при лечении раковых заболеваний ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

Во втором аспекте изобретения авторами изобретения было неожиданно обнаружено, что комбинация CXCR4, 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и лучевой терапии и/или химиотерапевтического средства оказывается эффективной (т.е. синергичной) при лечении раковых заболеваний, включая раковые заболевания ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

Что касается второго аспекта изобретения, то авторами изобретения было дополнительно обнаружено, что лечение комбинацией 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и лучевой терапией и/или химиотерапевтическим средством отличается неожиданно пониженным риском побочных эффектов для пациентов. Другими словами, рассматриваемое изобретение делает доступным комбинированное лечение рака, включающее 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и лучевую терапию и/или химиотерапевтическое средство, обладающее неожиданно повышенной безопасностью.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, демонстрирующий степень мобилизации гематопозитических стволовых клеток (HSCs) и клеток-предшественников (CFU-GEMM) у мышей после инъекции носителя, AMD3100 (5 мг/кг) и 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (30 мг/кг);

фиг. 2 - график, демонстрирующий тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (пунктирная линия) ингибирует рост клеточной линии человеческой глиобластомы (T98G) у голых мышей с подкожными ксенотрансплантатами по сравнению с контролем (сплошная линия);

фиг. 3 - график, демонстрирующий тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и химиотерапевтического средства, темозоломида, ингибирует рост клеточной линии человеческой глиобластомы (T98G) у голых мышей с подкожными ксенотрансплантатами. Комбинирование двух способов лечения приводит к повышенной (т.е. синергичной) противоопухолевой эффективности;

фиг. 4 - график, демонстрирующий тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и химиотерапевтического средства бeвацизумаба ингибирует рост опухоли, образованной из клеточной линии глиобластомы человека (U87MG), введенной внутриверхне голым мышам. Комбинирование двух указанных способов лечения приводит к неожиданно повышенной (т.е. синергичной) противоопухолевой эффективности, о чем свидетельствует повышенная длительность выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,002$, HR 3,4 по сравнению с носителем);

фиг. 5 - график, демонстрирующий тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и химиотерапевтического средства темозоломида ингибирует рост опухоли, образованной из клеточной линии глиобластомы человека (U87MG), введенной внутриверхне голым мышам. Комбинирование двух указанных способов лечения приводит к неожиданно повышенной (т.е. синергичной) противоопухолевой эффективности, о чем свидетельствует повышенная длительность выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,02$, HR 2,8 по сравнению с одним только темозоломидом);

фиг. 6 - график, демонстрирующий тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и лучевой терапии ингибирует рост опухоли, образованной из клеточной линии глиобластомы человека (U87MG), введенной внутриверхне голым мышам. Комбинирование двух указанных способов лечения приводит к неожиданному повышению (т.е. синергизму) противоопухолевой эффективности, о чем свидетельствует повышенная длительность выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,0002$, HR 4,0 по сравнению с одной только лучевой терапией);

фиг. 7 - график, демонстрирующий тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и санитиниба ингибирует рост опухоли, образованной из клеточной линии глиобластомы человека (U87MG), введенной внутриверхне голым мышам. Комбинирование указанных двух способов лечения приводит к неожиданному повышению (т.е. синергизму) противоопухолевой эффективности, о чем свидетельствует увеличенная длительность выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,2$, HR 1,6 по сравнению с носителем);

фиг. 8А и 8В - графики, демонстрирующие тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид задерживает рост опухолей, образованных из клеточной линии глиобластомы человека (U87MG), введенной внутриверхне голым мышам, и что 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид действует синергично с бeвацизумабом или санитинибом в отношении замедления или ингибирования роста опухоли. Стрелки на осях X указывают на конец дозирования;

фиг. 9А и 9В демонстрируют тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид замедляет рост внутриверхне опухолей и действует синергично с лучевой терапией (фиг. 9А) и с лечением темозоломидом (фиг. 9В) в отношении замедления или ингибирования роста опухоли, образованной из клеточной линии глиобластомы человека (U87MG), введенной внутриверхне голым мышам. Стрелки на осях X указывают на конец дозирования;

фиг. 10 представляет собой график, демонстрирующий тот факт, что лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид неожиданно повышает эффективность объединенных способов лечения темозоломидом и радиационного лечения в отношении выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями. Стрелкой на оси X указан конец дозирования.

Подробное описание предпочтительного варианта

В одном из вариантов авторами изобретения предложено применение 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли для лечения раковых заболеваний ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

В одном из вариантов авторами изобретения предложено применение 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения раковых заболеваний ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

В одном из вариантов авторами изобретения предложено применение комбинации 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли с химиотерапевтическим средством для лечения раковых заболеваний ЦНС,

где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

В одном из вариантов авторами изобретения предложен способ лечения пациента больного раком ЦНС, включающий введение пациенту 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в достаточном количестве для достижения терапевтического эффекта в комбинации с лучевой терапией и/или химиотерапевтическим средством в достаточном количестве для достижения терапевтического эффекта.

Не пытаясь связать себя с какой-либо теорией, понятно, что пониженный риск возникновения побочных эффектов после введения комбинации в соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения возникает из-за неожиданно низкой тенденции 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид к мобилизации гематopoэтических стволовых клеток (HSCs) из защитного окружения костного мозга. Такая пониженная мобилизация обладает тем преимуществом, что во время лечения комбинацией 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид и лучевой терапии и/или химиотерапевтического средства, HSCs имеют тенденцию оставаться в защитном окружении костного мозга и поэтому, по-видимому, меньше разрушаются под действием лучевой терапии и/или химиотерапевтического средства. Это приводит к пониженной вероятности побочных эффектов, связанных с разрушением HSCs, и к соответствующему уменьшению таких клеток крови, как при анемии и нейтропении.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением термин "рак" включает раковые заболевания центральной нервной системы, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением химиотерапевтический агент представляет собой модифицирующий ДНК агент.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением химиотерапевтический агент является вредным или каким-либо другим образом токсичным для гематopoэтических стволовых клеток, такой как темозоломид.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид объединяют с химиотерапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из бевацизумаба, санитиниба, темозоломида, винкристина, ломустина, прокарбазина, кармустина, иринотекана, цисплатина, карбоплатина, метотрексата, этопозиды, блеомицина, винбластин, актиномицина D, циклофосфамида и ифосфамида. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой бевацизумаб. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой санитиниб. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой темозоломид. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой винкристин. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой ломустин. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой прокарбазин. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой иринотекан. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой цисплатин. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой карбоплатин. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой метотрексат. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой этопозид. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой блеомицин. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой винбластин. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой актиномицин D. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой циклофосфамид. В предпочтительном варианте химиотерапевтический агент представляет собой ифосфамид.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением, после системного введения пациенту, химиотерапевтический агент способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и достигать в мозгу терапевтической концентрации. В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением преодолевающее гематоэнцефалогический барьер химиотерапевтическое средство выбирают из любого из санитиниба, ломустина, темозоломида, кармустина, иринотекана и карбоплатина. В одном варианте гематоэнцефалогический барьер химиотерапевтическое средство представляет собой ломустин или кармустин.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид вводят до введения химиотерапевтического средства.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид вводят одновременно с введением химиотерапевтического средства.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид вводят после введения химиотерапевтического средства.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением подлежащий лечению рак включает опухоль резистентную к темозоломиду. В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением подлежащий лечению рак включает опухоль, резистентную к лучевой терапии. В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением подлежащий лечению рак включает опухоль, резистентную к темозоломиду и лучевой терапии.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид находится в композиции для внутривенного введения.

В одном из вариантов применения или способа в соответствии с изобретением химиотерапевтический агент находится в композиции для внутривенного введения.

В еще одном варианте 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид используют в комбинации с химиотерапевтическим средством, способным проникать через гематоэнцефалический барьер.

В одном из вариантов 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид используют в комбинации с дистанционной лучевой радиотерапией 60 Гр дозами по 2 Гр.

В одном из вариантов 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид используют в комбинации с дистанционной лучевой радиотерапией 60 Гр дозами по 2 Гр и с темозоломидом.

Предполагают, что заявленная комбинация может быть особенно эффективной при лечении раковых заболеваний, которые стали резистентными или каким-либо другим образом не реагирующими на лечение темозоломидом и/или лучевую терапию.

Терминология.

Если не указано иначе, все технические или научные термины, примененные в описании, имеют те же самые значения, которые понятны специалистам в данной области, к которой относится изобретение. Хотя любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные раскрытым в описании, можно использовать на практике или при тестировании изобретения, далее будут раскрыты предпочтительные способы и материалы.

Как используется в описании и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают множественные ссылки, если другое не следует из контекста. Так, например, ссылки на "способ" включают один или более из способов и/или стадий раскрытого в описании типа, что будет понятно специалистам в данной области после прочтения описания и т.д.

Как используется в описании, термины "лечение рака" и "лечение рака ЦНС" не предназначены быть абсолютными терминами.

В некоторых аспектах композиции и способы настоящего изобретения ориентированы на уменьшение размера опухоли или количества раковых клеток, вызывая ремиссию, ингибирование или предотвращение увеличения размера опухоли или количества раковых клеток. В некоторых обстоятельствах лечение с применением соединения или комбинации в соответствии с заявленным изобретением приводит к более благоприятному прогнозу. Лечение как профилактическая мера (т.е. профилактика) также включено. Например, пациента с риском возникновения или рецидивом рака можно лечить, как раскрыто в описании.

В том смысле, как применен в описании, термин "рак" относится к раковым заболеваниям центральной нервной системы (ЦНС), где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому. Такие опухоли могут находиться в любых частях головного мозга и спинного мозга. Соединения и способы изобретения могут обеспечить ингибирование и/или реверсию нежелательного гиперпролиферативного роста клеток, вовлеченных в такие состояния. Термин "рак" включает метастатические или неметастатические виды рака.

В том смысле, как применено в описании, термин "пациент, больной раком ЦНС" относится к индивидууму или субъекту, у которого был диагностирован рак ЦНС, представляющий собой глиобластому, включая раковые заболевания мозга и ортотопические (внутричерепные) опухоли.

В том смысле, как применено в описании, термин "химиотерапевтическое средство" представляет собой противораковое лекарственное средство или медикамент, который обладает активностью против раковых клеток. Химиотерапевтические агенты включают моноклональные антитела и маленькие молекулы лекарственных средств. Некоторые маленькие молекулы химиотерапевтических лекарственных средств являются цитотоксичными, т.е. они уничтожают клетки, которые быстро делятся. Примеры химиотерапевтических средств включают бевацизумаб, санитиниб, темозоломид, винкристин, ломустин, прокарбазин, кармустин, иринотекан, цисплатин, карбоплатин, метотрексат, этопозид, блеомицин, винбластин, актиномицин, циклофосфамид и ифосфамид. Химиотерапевтические лекарственные средства можно вводить как одно лекарственное средство каждый раз (химиотерапия с применением одного средства), или в комбинации (комбинированная химиотерапия). Химиотерапевтические лекарственные средства можно вводить в комбинации с лучевой терапией. В одном из вариантов химиотерапевтический агент представляет собой агент, который отличается от 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-

диазепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида. В одном из вариантов химиотерапевтический агент представляет собой антитело, такое как бевацизумаб. В одном из вариантов химиотерапевтическим средством является санитиниб.

Любую подходящую дозу и тип лучевой терапии и/или количество химиотерапевтического средства можно комбинировать с 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом для применения в рассматриваемом изобретении. Подходящие режимы лучевой терапии и примеры химиотерапевтических средств можно найти в современном руководстве 2011, Canada, Easaw et al., Current Oncology Vol. 18 No 3.

В том смысле, как здесь применено, термин "преодолевающее гематоэнцефалический барьер химиотерапевтическое средство" означает химиотерапевтическое средство, которое, будучи введено системно, способно преодолевать гематоэнцефалический барьер и достигать в мозгу эффективных терапевтических концентраций. Примеры преодолевающих гематоэнцефалический барьер химиотерапевтических средств включают санитиниб, ломустин, темозоломид, кармустин, иринотекан и карбоплатин.

В том смысле, как здесь применено, термин "терапевтический эффект" означает эффект, обеспечивающий терапевтическую реакцию субъекта. Например, обеспечение терапевтического эффекта включает ингибирование развития опухоли или рост опухоли. Специалистам должно быть понятно, что развитие опухоли у пациентов-людей можно определить различными способами. Например, размеры опухолей, расположенных близко к коже, можно определить, измеряя ширину и высоту опухоли с помощью кронциркуля и затем рассчитывая объем опухоли. Менее доступные опухоли, такие как рак легких и раковые заболевания ЦНС, можно оценить из наблюдений изображений, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). Опухоли ЦНС, такие как опухоли мозга, можно измерить комбинацией MRI и контроля за неврологическими характеристиками. Рост опухоли мозга обычно связан с пониженными неврологическими характеристиками. Обеспечение терапевтического эффекта также включает пролонгирование выживания пациента или субъекта по сравнению с тем, которое ожидалось в отсутствие лечения. В одном из вариантов лечения пациента или субъекта с применением соединения или комбинации в соответствии с первым или вторым аспектом настоящего изобретения продлевает выживание по сравнению с ожидаемым в отсутствие лечения на 1 или более месяцев, предпочтительно на 3 или более месяцев, более предпочтительно на 6 или более месяцев, еще более предпочтительно на 1 или более лет, предпочтительно на 2 или более или 3 или более, еще более предпочтительно на 5 или более лет, включая 10 или более лет. Создание терапевтического эффекта также включает уничтожение раковых клеток. Создание терапевтического эффекта также включает уменьшение массы опухоли.

В том смысле, как здесь применено, термин "лучевая терапия" включает любой подходящий тип и дозу лучевой терапии, которая обеспечивает терапевтический эффект. Подходящие режимы лучевой терапии и примеры химиотерапевтических средств можно найти в современном руководстве 2011, Canada, Easaw et al., Current Oncology Vol. 18 No 3.

В том смысле, как здесь применено, термин "соль" включает соли присоединения оснований, соли присоединения кислот и аммонийные соли. 6-{4-[1-(Пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид является основанием и поэтому может образовывать и соли, включая фармацевтически приемлемые соли с неорганическими кислотами, например с галоидоводородными кислотами, такими как хлористоводородная или бромистоводородная кислоты, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота и т.п., и с органическими кислотами, например с уксусной, трифторуксусной, винной, янтарной, фумаровой, малеиновой, яблочной, салициловой, лимонной, метансульфоной, р-толуолсульфоной, бензойной, бензолсульфоной, глутамовой, молочной и миндальной кислотами и т.п. Соединения, которые содержат основной азот, могут также образовывать четвертичные соли аммония с фармацевтически приемлемыми противоионами, такими как хлорид, бромид, ацетат, формиат, р-толуолсульфонат, сукцинат, гемисукцинат, нафталин-бис-сульфонат, 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).

Фармацевтические препараты и лекарственные формы

6-{4-[1-(Пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид для применения в настоящем изобретении (т.е. или отдельно, или в комбинации с лучевой терапией и/или химиотерапевтическим средством) можно получить в форме фармацевтически приемлемой соли.

6-{4-[1-(Пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид можно вводить в различных дозовых формах. Так, его можно вводить перорально, например, в виде таблеток, капсул, лепешек, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков, гранул.

6-{4-[1-(Пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид можно вводить в виде подъязычных лекарственных форм, например лекарственных форм для приема за щеку, 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид можно также вводить парентерально, например подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально, трансдермально, путем ингаляции, интраназально или используя инфузионное введение. Так, 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-

карбоксамид вводят перорально, или с помощью ингаляций, или интраназально, но предпочтительными способами введения являются пероральный или внутривенный. В случае, если 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид вводят перорально, предпочтительным носителем служит таблетка или капсула. В последней связи введение соединений в форме твердых желатиновых капсул, или в одной из многих известных специалистам лекарственных форм с замедленным выделением часто бывает более предпочтительным. В случае внутривенного способа введения 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид вводят в виде водного раствора.

6-{4-[1-(Пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид обычно готовят для введения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Например, твердые формы для перорального введения могут содержать вместе с активным соединением такие разбавители, как, например, лактоза, декстроза, сахароза, целлюлоза, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества, например двуокись кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеараты магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие вещества, например крахмалы, гуммиарабик, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; разрыхляющие вещества, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрийкрахмалгликолят; смеси шипящих веществ; красители; подсластители; смачивающие вещества, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и обычно нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, которые используют в фармацевтических лекарственных формах. Такие фармацевтические препараты можно получить обычным способом, например, используя процессы смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарной оболочки или пленочного покрытия.

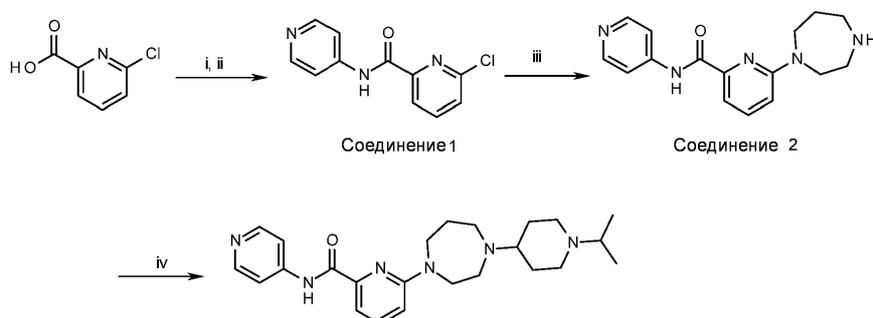
Жидкие дисперсии для перорального введения могут быть сиропами, эмульсиями и суспензиями. Сиропа могут содержать в качестве носителей, например, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннитом и/или сорбитом. Суспензии и эмульсии в качестве носителя, например природные смолы, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, или поливиниловый спирт. Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать, вместе с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например пропиленгликоль, и при желании, подходящее количество лидокаингидрохлорида.

Растворы для инъекций или вливаний могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду, или предпочтительно они могут быть в форме стерильных, водных, изотонических солевых растворов.

Следует понимать, что конкретные уровни доз для любого конкретного пациента будут зависеть от различных факторов, включая активность конкретно используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, питания, времени введения, способа введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного подлежащего лечению заболевания. Оптимальные уровни доз и частоту введения следует определить в клинических испытаниях, как это требуется в медицине. Однако ожидают, что типичная доза 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид будет в интервале от около 0,001 до 50 мг/кг массы тела.

Синтез.

6-{4-[1-(Пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид можно получить, используя известные специалистам методики, включая, например, способ, представленный на схеме 1.



6-{4-[1-(Пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид
i) $(\text{COCl})_2$, ДМФ, ДСМ, ii) DIPEA, 4-аминопиридин, ДСМ, iii) гомопиперидин, DMA, 180°C, микроволновая обработка, iv) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-он, ДСМ.

Схема 1. Способ получения 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид.

Применены следующие сокращения:

Aq. queous - водный,

D, day(s) - Д, день(и),

DCM - дихлорметан,
 DIPEA - диизопропилэтиламин,
 DMA - диметилацетамид,
 DMF - диметилформамид,
 DMSO (ДМСО) - диметилсульфоксид,
 ES⁺ - ионизация электрораспылением,
 h - час(часы),
 HPLC (ВЭЖХ) - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 IR (ИК) - инфракрасная спектроскопия,
 LCMC (ЖХМС) - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,
 MeCN - ацетонитрил,
 ES⁺ - протонированный молекулярный ион,
 min - мин,
 MS (МС) - масс-спектрометрия,
 NMR (ЯМР) - ядерный магнитный резонанс,
 RP - обращенная фаза,
 R_t - время удерживания,
 sat - насыщенный,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 UPLC - ультраэффективная жидкостная хроматография.

Экспериментальные способы

Все реагенты были коммерческой степени чистоты и использовались как получены, без дополнительной очистки, если нет других указаний. Растворители использовали реагентной степени чистоты, если не указано иначе. Реакции, которым способствовало микроволновое нагревание, осуществляли на системе Biotage Initiator system. Препаративную хроматографию низкого давления осуществляли, используя CombiFlash Companion или CombiFlash RF системы, снабженные RediSep или Grace Resolv двуокись кремния и C18 колонки с обращенной фазой. Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой осуществляют на системе Gilson с УФ-детектором, снабженном ACE-5AQ, 100×21,20 мм, 5 мм, или на Phenomenex Synergi Hydro-RP 80A AXIA, 100×21,20 мм, 4 мм колонки. Наиболее чистые фракции собирают, концентрируют и сушат в вакууме. Соединения обычно сушат в вакуумной печи при температуре между 40 и 60°C до определения степени чистоты. Аналитическую ВЭЖХ осуществляют, используя систему Agilent 1100. Аналитическую ЖХМС осуществляют на системе Agilent 1100 HPLC с Waters ZQ масс-спектрометром. Спектры ЯМР получают, используя Bruker Avance 500 MHz Cryo Ultra shield с двойным криозондом. ИК-спектры получают на спектрометре Perkin Elmer FT-IR Spectrum BX, используя Pike MIRAcle с однократным отражением ATR. Температуру плавления определяют, используя Reichert ThermoVac микроскоп с подогреваемым столиком. Реакции ведут при комнатной температуре, если не указано иначе. Соединения автоматически называют, используя правила ИЮПАК.

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) растворяют в DCM (100 мл) и добавляют оксалилхлорид (7,09 мл, 83,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч, затем растворители удаляют in vacuo. Остаток растворяют в DCM (100 мл), охлаждают до 0°C. Добавляют DIPEA (14,6 мл, 83,8 ммоль) и 4-аминопиридин (3,94 г, 41,9 ммоль), реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры, затем перемешивают еще 0,5 ч. Растворители удаляют in vacuo и остаток разделяют между DCM (100 мл) и водой (75 мл). Водный слой экстрагируют DCM (2×75 мл), органические слои объединяют, промывают Na₂CO₃ (1M, 75 мл), соевым раствором (75 мл), сушат (MgSO₄) и растворители удаляют in vacuo. Остаток очищают, используя хроматографическую обработку на колонке с силикагелем, получая указанное в заголовке соединение (6,66 г, 81,7%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

ЖХМС (ES⁺): 234,2 [МН]⁺.

Промежуточное соединение 2. 6-(1,4-Диазепан-1-ил)-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид.

Промежуточное соединение 1 (1,5 г, 6,42 ммоль) растворяют в DMA (12,5 мл). Добавляют гомопиперазин (3,22 г, 32,1 ммоль) и реакционную смесь нагревают, используя микроволновой излучатель Biotage при 180°C в течение 0,5 ч. Указанный процесс повторяют трижды в том же масштабе, и четыре порции объединяют, а растворитель удаляют in vacuo. Остаток растворяют в DCM (300 мл) и промывают насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (150 мл), соевым раствором (100 мл), сушат (MgSO₄) и растворители удаляют in vacuo. Остаток очищают, используя хроматографическую обработку на колонке с силикагелем, получая указанное в заголовке соединение (6,88 г, 90,1%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХМС (ES⁺): 298,2 [МН]⁺.

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

Промежуточное соединение 2 (4,88 г, 16,4 ммоль) растворяют в DCM (200 мл). Добавляют 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 перемешивают в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляют DCM (200 мл) и гасят насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (100 мл). Водный слой экстрагируют DCM (100 мл). Органические слои объединяют, промывают солевым раствором (50 мл), сушат (MgSO_4) и растворители удаляют *in vacuo*. Остаток очищают кристаллизацией с последующей хроматографической обработкой на колонке с обращенной фазой. Остаток разделяют между DCM (300 мл) и насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (100 мл). Водный слой экстрагируют DCM (50 мл) и органические слои объединяют, промывают солевым раствором (50 мл), сушат (MgSO_4) и растворители удаляют *in vacuo*. Остаток кристаллизуют из MeCN, получая указанное в заголовке соединение (4,66 г, 67,3%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ВЭЖХ: R_t 3,47 мин, 100% чистота.

ЖХМС (ES^+): 423,2 [МН]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,31 (1H, с, NH), 8,52-8,50 (2H, м, ArH), 7,84-7,82 (2H, м, ArH), 7,70 (1H, дд, J=8,5 и 7,3 Гц, ArH), 7,30 (1H, д, J=7,2 Гц, ArH), 6,93 (1H, д, J=8,7 Гц, ArH), 3,80 (2H, м, NCH_2), 3,76 (2H, м, NCH_2), 2,82-2,79 (2H, м, NCH_2), 2,77-2,73 (2H, м, NCH_2), 2,62 (1H, J=6,6 Гц, CHMe), 2,58-2,56 (2H, м, NCH_2), 2,39-2,33 (1H, м, NCHCH_2), 2,05-1,88 (2H, м, NCH_2), 1,85-1,78 (2H, м, CH_2), 1,65-1,60 (2H, м, NCHCH_2), 1,36 (2H, квд, J=11,7 и 3,4 Гц, NCHCH_2), 0,91 (6H, д, J=6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (твердый) $\gamma_{\text{макс}}/\text{см}^{-1}$ 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.

T. плавления: 157-159°C.

Следующие примеры предложены для дальнейшей иллюстрации вариантов рассматриваемого изобретения.

Пример 1.

В эксперименте, представленном на фиг. 1, группам из 5 мышей вводят инъекцией с носителем AMD3100 (5 мг/кг) или инъекцируют подкожно 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид (30 мг/кг) и степень мобилизации гематопозитических клеток-предшественников оценивали через 1 ч. Результаты выражают для поливалентных клеток GEMM как число колониеобразующих единиц на 1 мл периферической крови.

Фиг. 1 демонстрирует то, что 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид не приводит к значительной мобилизации HSCs из мышинового костного мозга. Это оказалось неожиданным с учетом известной тенденции антагонистов CXCR4 (таких как AMD3100/Плериксафор/Мозобил) к иммобилизации HSCs. Фиг. 1 демонстрирует, что мобилизация HSCs под действием AMD3100 значительно выше, чем мобилизация под действием носителя ($P < 0,05$). Ожидают, что пониженная мобилизация HSCs из защитного окружения костного мозга снижает риск побочных эффектов, вызываемых разрушением HSCs под действием лучевой терапии и/или химиотерапевтического средства, таких побочных эффектов, которые характерны для анемии и нейтропении.

Пример 2.

В этом примере продемонстрирована эффективность ингибирования 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом роста клеточной линии глиобластомы человека (T98G) у голых мышей с подкожными ксенотрансплантатами (фиг. 2).

Фиг. 2 демонстрирует ингибирование роста T98G ксенотрансплантата у голых мышей под действием 6-{4-[1-(пропан-2-ил) пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом (50 мг/кг, один раз в день при пероральном принудительном введении, в течение 5 дней каждую неделю, пунктирная линия). Сплошная линия представляет контроль (т.е. необработанных мышей). Результаты на фиг. 2 представлены как % развития опухолей в группах по 8-10 мышей, где развитие определяют как 20% увеличения объема опухоли. Объем опухоли определяют, измеряя широту и высоту опухоли и с помощью кронциркуля, и затем рассчитывая объем. По оси x отложено количество дней. После 15 дней у всех контрольных мышей наблюдалось развитие опухоли, тогда как ни у одной из мышей, обработанных 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом, этого не происходило. Ожидают, что ингибирование роста клеточной линии человеческой глиобластомы (T98G) у голых мышей является предсказателем благоприятного терапевтического эффекта у раковых пациентов-людей, включая пациентов с глиобластомой и астроцитомой.

Пример 3.

В этом примере продемонстрирована эффективность 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом в плане ингибирования роста клеточной линии глиобластомы человека (T98G) у голых мышей с подкожными ксенотрансплантатами (фиг. 3). После того как подкожные опухоли вырастают по меньшей мере до 120 мм³, мышей произвольно разделяют на

группы и обрабатывают темозоломидом (16 мг/кг перорально ежедневно в течение 5 дней) и 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом (50 мг/кг, один раз в день при пероральном принудительном введении, в течение 5 дней каждую неделю, пунктирная линия).

Результаты, представленные на фиг. 3, выражены как % развития опухоли в группах по 8-10 мышей, где развитие определяют как 20% увеличения объема опухоли. По оси x отложено количество дней; (-----) представляет необработанных мышей; (- - - - -) представляет обработку только темозоломидом; (• • • • •) представляет обработку только 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом; и (- • - • -) представляет обработку комбинацией 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом и темозоломидом.

Фиг. 3 демонстрирует, что обработка 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом и преодолевающим гематоэнцефалический барьер химиотерапевтический средством темозоломидом ингибирует рост клеточной линии рака ЦНС (T98G) у голых мышей с подкожными ксенотрансплантатами. Комбинирование двух указанных способов лечения приводит к неожиданному увеличению (т.е. синергизму) противоопухолевой эффективности. Такая комбинация обладает тем преимуществом, что снижает риск побочных эффектов, связанных с неожиданно низкой тенденцией 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом высвобождать HSCs из защитного окружения костного мозга.

Примеры 4-10.

Введение.

Эффективность только одного 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом по ингибированию роста ортотопических (внутричерепных) опухолей у голых мышей или в комбинации с бевацизумабом, темозоломидом, лучевой терапией или санитинибом продемонстрирована на фиг. 4-7, 8А, 8В, 9А, 9В и 10. На каждом графике по оси x отложено количество дней. На графиках на фиг. 4-7 и 10 по осям y наблюдается % выживания (т.е. % мышей, которые еще не были умерщвлены). На графиках на фиг. 8А, 8В, 9А и 9В по оси y отложен % развития опухоли, где развитие определяют как момент времени, в который опухоль разрастается до размера, который становится детектируемым с помощью люминесценции). Эксперименты, представленные на фиг. 4, 5 и 6, контролировали одинаково (т.е. только носитель), поэтому имели одинаковую контрольную дату. For improved clarity, линии, представляющие контрольную дату, были удалены на фиг. 5 и 6, но сохранены на фиг. 4.

Материалы и способы.

Если нет других указаний, следующие материалы и способы были применены в примерах 4-10.

Голых мышей иммобилизуют, используя стереотоксический аппарат, и анестезируют. Операционное поле обрабатывают бетадином. Прodelьвают небольшие отверстия на 1,0 мм антериально и 2 мм латерально относительно экспонируемой брегмы. Стерильный 5 мкл гамилтоновский шприц с иглой 26 размера вводят на глубину 3,0 мм от поверхности скулы и вынимают на 0,5 мм, вводят 3×10^3 U87MG клеток в объеме 3 мкл. Скорость введения устанавливают до 1 мкл/мин. После имплантации опухолевых клеток иглу оставляют на месте на 5 мин, чтобы предотвратить рефлюкс. Затем иглу полностью удаляют из мозга в течение 4 мин (1,0 мм/мин), и кожу зашивают. Непосредственно перед началом лечения (спустя 5 дней после инъекции), животных произвольно разделяют на обрабатываемые группы по 10 мышей в каждой. Отбирают небольшое количество клеток (3×10^3) для стимуляции химио-радиотерапевтической обработки, проведенной после хирургии, в которых небольшое количество опухолевых клеток остается в операционной зоне, для возобновления роста и возникновения рецидива. Лечение начинают через 5 дней после инъекции клеток, когда отсутствует люциферазная активность, которая детектируется внутричерепно, и продолжают в течение 35 дней. Оценивают время развития (т.е. детектирование люминесценции), за мышами следят вплоть до 180 дней. Мышей умерщвляют, когда у них проявляются неврологические признаки (например, измененная походка, тремор/эпилептические припадки, летаргия) или потеря массы в 20% или больше относительно массы до операции. По оси Y параметр 'выживание' является процентом мышей, которых еще не умертвили. По оси Y параметр 'вероятность определения' является процентом мышей, у которых имеется опухоль, которая развилась до стадии, при которой детектируется люминесценция.

Были применены следующие дозы введения: 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид вводят перорально в дозе 50 мг/кг раз в день. Бевацизумаб вводят в дозе 4 мг/кг внутривенно каждые 4 дня. Темозоломид вводят в дозе 32 мг/кг перорально ежедневно. Санитиниб вводят в дозе 40 мг/кг перорально ежедневно. Лучевую терапию проводят, используя 3×2 Гр ежедневно.

Результаты и выводы.

Ожидается, что увеличение сроков выживания голых мышей с внутричерепными опухолями, образованными из человеческой клеточной линии глиобластомы, такой как U87MG, является предсказанием

благоприятного терапевтического эффекта у раковых пациентов, включая пациентов с раковыми заболеваниями ЦНС, такими как глиобластомы и астроцитомы.

Ожидается, что увеличение времени, требуемого для внутричерепных опухолей, образованных из клеточной линии человеческой глиобластомы, такой как U87MG, которая детектируется с помощью люминесценции у голых мышей, является предсказанием благоприятного терапевтического эффекта у раковых пациентов-людей, включая пациентов с раковыми заболеваниями ЦНС, такими как глиобластомы и астроцитомы.

Обращаясь к чертежам, видно, что

фиг. 4 демонстрирует, что 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид действует синергично с бевацизумабом в плане увеличения сроков выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,002$, HR 3,4 по сравнению с носителем);

фиг. 5 демонстрирует, что 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид действует синергично с темозоломидом в плане увеличения сроков выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,02$, HR 2,8 по сравнению с только темозоломидом);

фиг. 6 демонстрирует, что 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид действует синергично с лучевой терапией в плане увеличения сроков выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,0002$, HR 4,0 по сравнению с только лучевой терапией);

фиг. 7 демонстрирует, что 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид действует синергично и повышает эффекты санитиниба по увеличению длительности выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,2$, HR 1,6 по сравнению с носителем).

Как представлено на фиг. 8А и 8В, 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид действует синергично с бевацизумабом или санитинибом в плане увеличения времени, необходимого для развития опухоли, и таким образом демонстрирует ингибирование роста опухоли и повышает вероятность выживания (фиг. 8А; комбинация $p=0,0001$, HR 9,7 по сравнению с носителем) и для санитиниба (фиг. В; комбинация $p=0,0001$, HR 5,3 по сравнению с носителем). 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид замедляет рост опухоли до размера, который детектируется с помощью люминесценции (HR 3,5 по сравнению с носителем). Комбинации 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид с бевацизумабом или санитинибом демонстрируют значительную задержку роста в сравнении с только 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамидом, бевацизумабом и санитинибом. Оси Y на фиг. 8А и 8В одинаковы, а именно вероятность детектирования (%).

Как представлено на фиг. 9А и 9В, 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид действует синергично с лучевой терапией и/или темозоломидом при лечении внутричерепных опухолей. Введение только доз 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид замедляет рост опухолей (HR 3,7, $p<0,001$) и неожиданно повышает эффективность лучевой терапии (фиг. 9А; облучение $p=0,0001$, HR 4,6 по сравнению с комбинацией) и лечением темозоломидом (фиг. 9В; темозоломид $p=0,01$, HR 2,9 по сравнению с комбинацией). Оси Y на фиг. 9А и 9В одинаковы, а именно вероятность детектирования (%).

Как представлено на фиг. 10, лечение с применением 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид действует синергично с лучевой терапией и с терапией темозоломидом в отношении выживания мышей с ортотопическими (внутричерепными) опухолями (комбинация $p=0,025$, HR 2,3). Для этого эксперимента 5×10^3 U87MG клеток инъецируют, используя раскрытые выше методики. После инъекции U87MG клеток опухоли детектируют у мышей, которых лечили в течение 28 дней.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли для лечения раковых заболеваний ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

2. Применение 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения раковых заболеваний ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

3. Применение по п.2, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому головного мозга.

4. Применение комбинации 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-

4-ил)пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли с химиотерапевтическим средством для лечения раковых заболеваний ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому.

5. Применение по п.4, где химиотерапевтическим средством является модифицирующее ДНК средство; или где химиотерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из бевацизумаба, санитиниба, темозоломида, винкристина, ломустина, прокарбазина, кармустина, иринотекана, цисплатина, карбоплатина, метотрексата, этопозиды, блеомицина, винбластин, актиномицина D, циклофосфамида и ифосфамида.

6. Применение по любому из пп.4, 5, где после системного введения пациенту химиотерапевтическое средство способно преодолевать гематоэнцефалический барьер и достигать в мозге терапевтической концентрации.

7. Применение по п.6, где преодолевающее гематоэнцефалический барьер химиотерапевтическое средство выбирают из любого из санитиниба, ломустина, темозоломида, кармустина, иринотекана и карбоплатина.

8. Применение по п.7, где преодолевающее гематоэнцефалический барьер химиотерапевтическое средство является ломустином или кармустином.

9. Применение по любому из пп.4-8, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида вводят до введения химиотерапевтического средства.

10. Применение по любому из пп.4-8, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида вводят одновременно с введением химиотерапевтического средства.

11. Применение по любому из пп.4-8, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида вводят после введения химиотерапевтического средства.

12. Применение по любому из пп.1 и 4-11, где подлежащий лечению рак включает опухоль, устойчивую к темозоломиду и/или к лучевой терапии.

13. Применение по любому из пп.1 и 4-12, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида включен в композицию для внутривенного введения.

14. Применение по любому из пп.4-13, где химиотерапевтическое средство включено в композицию для внутривенного введения.

15. Применение по любому из пп.4-14, где химиотерапевтическим средством является бевацизумаб или санитиниб.

16. Применение по любому из пп.2 или 3, где подлежащий лечению рак включает опухоль, устойчивую к темозоломиду и/или лучевой терапии.

17. Применение по любому из пп.2 или 3, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида включен в композицию для внутривенного введения.

18. Способ лечения пациента, больного раком ЦНС, где раковое заболевание ЦНС представляет собой глиобластому, включающий введение пациенту 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли в достаточном количестве для достижения терапевтического эффекта в комбинации с лучевой терапией и/или химиотерапевтическим средством в достаточном количестве для достижения терапевтического эффекта.

19. Способ по п.18, где химиотерапевтическим средством является модифицирующее ДНК средство; или где химиотерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из бевацизумаба, санитиниба, темозоломида, винкристина, ломустина, прокарбазина, кармустина, иринотекана, цисплатина, карбоплатина, метотрексата, этопозиды, блеомицина, винбластин, актиномицина D, циклофосфамида и ифосфамида.

20. Способ по любому из пп.18, 19, где после системного введения пациенту химиотерапевтическое средство способно преодолевать гематоэнцефалический барьер и достигать в мозгу терапевтической концентрации.

21. Способ по п.20, где преодолевающее гематоэнцефалический барьер химиотерапевтическое средство выбирают из любого из санитиниба, ломустина, темозоломида, кармустина, иринотекана и карбоплатина.

22. Способ по п.21, где преодолевающее гематоэнцефалический барьер химиотерапевтическое средство является ломустином или кармустином.

23. Способ по любому из пп.18-22, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида вводят до лучевой терапии и/или введения химиотерапевтического средства.

24. Способ по любому из пп.18-22, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида вводят одновременно с лучевой терапией и/или введением химиотерапевтического средства.

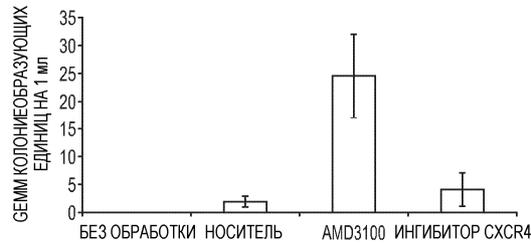
25. Способ по любому из пп.18-22, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамида вводят после лучевой терапии и/или введения химиотерапевтического средства.

26. Способ по любому из пп.18-25, где подлежащий лечению рак включает опухоль, устойчивую к темозоломиду и/или к лучевой терапии.

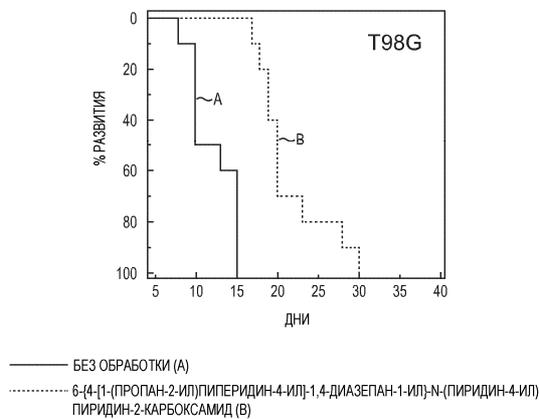
27. Способ по любому из пп.18-26, где 6-{4-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}-N-(пиридин-4-ил)пиридин-2-карбоксамид включен в композицию для внутривенного введения.

28. Способ по любому из пп.18-27, где химиотерапевтическое средство включено в композицию для внутривенного введения.

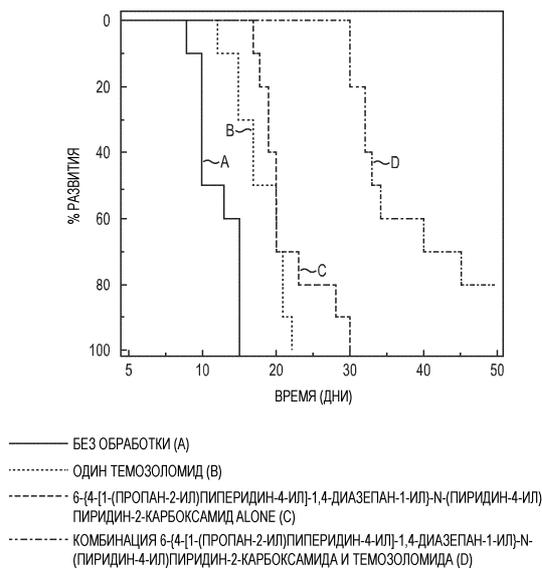
29. Способ по любому из пп.18-28, где химиотерапевтическим средством является бевацизумаб или санитиниб.



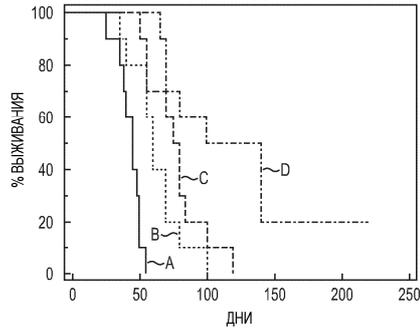
Фиг. 1



Фиг. 2

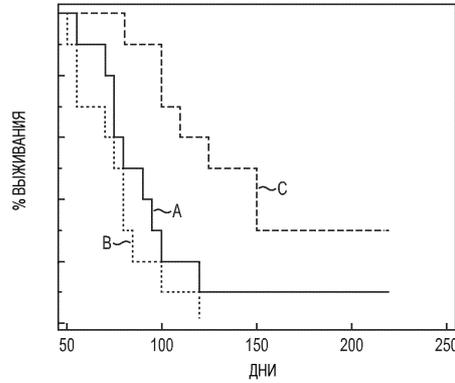


Фиг. 3



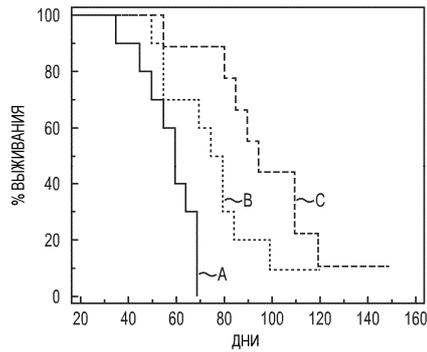
— НОСИТЕЛЬ (А)
 ОДИН БЕВАЦИЗУМАБ (В)
 - - - - - ОДИН 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД (С)
 - - - - - КОМБИНАЦИЯ 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА И БЕВАЦИЗУМАБА (D)

Фиг. 4



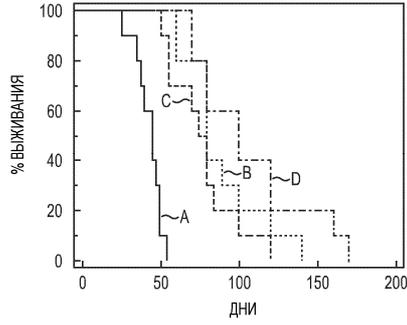
— ОДИН ТЕМОЗОЛОМИД (А)
 ОДИН 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД (В)
 - - - - - КОМБИНАЦИЯ 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА И ТЕМОЗОЛОМИДА (С)

Фиг. 5



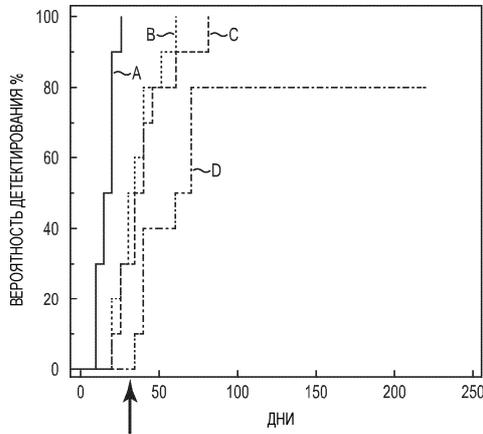
— ОДНА РАДИОТЕРАПИЯ (А)
 ОДИН 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД (В)
 - - - - - КОМБИНАЦИЯ 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА И РАДИОТЕРАПИИ (С)

Фиг. 6



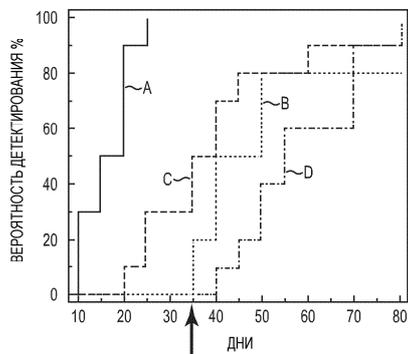
- НОСИТЕЛЬ (А)
- ОДИН СУНИТИНИБ (В)
- - - - - ОДИН 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД (С)
- · - · - КОМБИНАЦИЯ 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА И СУНИТИНИБА ((D))

Фиг. 7



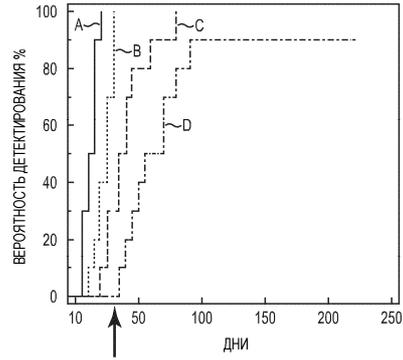
- НОСИТЕЛЬ (А)
- ОДИН БЕВАЦИЗУМАБ (В)
- - - - - ОДИН 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД (С)
- · - · - КОМБИНАЦИЯ 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА И БЕВАЦИЗУМАБА (D)

Фиг. 8А



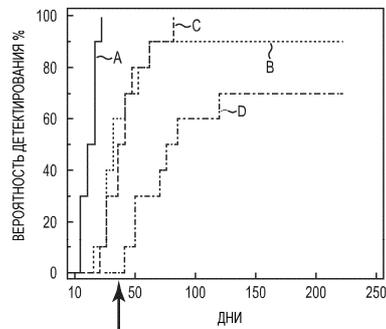
- НОСИТЕЛЬ (А)
- ОДИН БЕВАЦИЗУМАБ (В)
- - - - - ОДИН 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД (С)
- · - · - КОМБИНАЦИЯ 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА И СУНИТИНИБА ((D))

Фиг. 8В



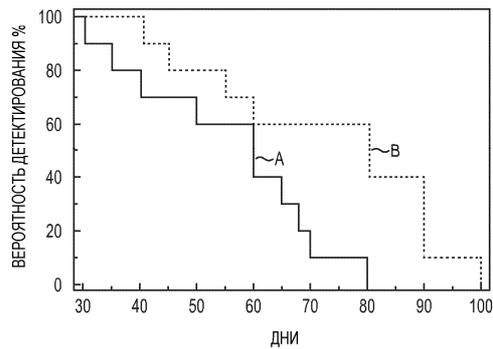
- НОСИТЕЛЬ (А)
- ОДНА РАДИОТЕРАПИЯ (В)
- - - - - ОДИН 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД (С)
- · - · - КОМБИНАЦИЯ 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА И РАДИОТЕРАПИИ (D)

Фиг. 9А



- НОСИТЕЛЬ (А)
- ОДИН ТЕМОЗОЛОМИД (В)
- - - - - ОДИН 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД (С)
- · - · - КОМБИНАЦИЯ 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА И ТЕМОЗОЛОМИДА (D)

Фиг. 9В



- КОМБИНАЦИЯ РАДИОТЕРАПИИ И ТЕМОЗОЛОМИДА (А)
- КОМБИНАЦИЯ РАДИОТЕРАПИИ, ТЕМОЗОЛОМИДА И 6-[4-[1-(ПРОПАН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-1,4-ДИАЗЕПАН-1-ИЛ]-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА (В)

Фиг. 10

