

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037937

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.09

(51) Int. Cl. A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201591715

(22) Дата подачи заявки
2014.03.13

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДИГИДРОХЛОРИДНОЙ СОЛИ ИМИДАЗО-ПИРИДО-ПИРИМИДИНОНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 61/779,828; 61/904,718

(56) US-A1-20120276088
US-A1-20080254040
US-A1-20110287001

(32) 2013.03.13; 2013.11.15

(33) US

(43) 2016.07.29

(86) PCT/US2014/025885

(87) WO 2014/160130 2014.10.02

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

(72) Изобретатель:
Потторф Ричард С., Наллаганчу
Бхаскара Рао, Олсон Гэри Л.,
Стогниев Мартин, Аллен Джошуа Е.
(US)

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

(57) Изобретение относится к способу получения дигидрохлоридной соли имидазо-пиридо-пириимидинона, который является противораковым средством. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей дигидрохлоридную соль, полученную описанным способом, и фармацевтически приемлемый носитель. Изобретение относится к применению дигидрохлоридной соли или фармацевтической композиции на ее основе для лечения рака.

037937

B1

037937

B1

Уровень техники

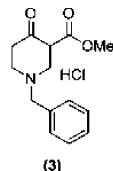
ФНО-связанный апоптозиндуцирующий лиганд (TRAIL, Apo2L) представляет собой эндогенный белок, который селективно индуцирует апоптоз в раковых клетках. TRAIL является высокоактивным инициатором апоптоза, опосредованного проапоптотическим рецептором смерти 4 (DR4; TRAIL-R1) и рецептором смерти 5 (DR5; TRAIL-R2), расположенными на поверхности клетки, в широком диапазоне раковых клеточных линий человека, запуская внешний или внутренний пути апоптоза. TRAIL непосредственно участвует в подавлении опухоли в механизмах иммунологического надзора, но механизм его противоопухолевого действия утрачивается при прогрессировании заболевания. Способность TRAIL селективно инициировать апоптоз в раковых клетках явилась объектом ряда клинических испытаний, проводившихся на момент подачи заявки, в которых исследовали введение рекомбинантного TRAIL и "долгоживущих" антител-агонистов TRAIL, направленно действующих на любой из двух проапоптотических рецепторов смерти.

Несмотря на свою высокую активность, рекомбинантный TRAIL обладает свойствами, ограничивающими эффективность, такими как короткий период полувыведения из сыворотки, низкая стабильность, дороговизна и сложность доставки. Доставка рекомбинантного TRAIL или антител-агонистов TRAIL в мозг ограничена неспособностью рекомбинантного TRAIL и антител-агонистов TRAIL проникать через гематоэнцефалический барьер. Соответственно сохраняется необходимость в композициях и способах против рака.

Краткое описание изобретения

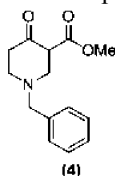
Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложен способ получения дигидрохлоридной соли имидазо-пиридо-пиримидинона, который является противораковым средством, включающий следующие стадии:

стадия 1: нейтрализация N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидон гидрохлорида (соединение (3))



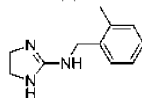
(3)

для образования N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона свободного основания (соединение (4))



(4)

стадия 2: взаимодействие соединения (4) с соединением (5)



(5)

для получения противоракового средства; и

стадия 3: образование дигидрохлоридной соли противоракового средства, образованного на стадии 2, где противораковое средство, полученное на стадии 2, представляет собой имидазо-пиридо-пиримидинон.

Согласно варианту изобретения в заявленном способе стадия 1 включает нейтрализацию соединения (3) неорганическим основанием, органическим основанием или стадия 1 включает нейтрализацию соединения (3) в присутствии н-бутанола и/или этилацетата, в присутствии NaHCO_3 и н-бутанола или в присутствии н-бутанола и триэтиламина (Et_3N), и/или

стадия 2 включает нагревание соединения (4) с соединением (5), предпочтительно нагревание соединения (4) и соединения (5) в присутствии растворителя до температуры обратной конденсации, и/или

стадия 3 включает обработку противоракового средства, образованного на стадии 2, HCl в диоксане.

Согласно другому варианту в заявленном способе стадия 1 включает нейтрализацию соединения (3) в присутствии NaHCO_3 и н-бутанола или этилацетата;

стадия 2 включает нагревание соединения (4) и соединения (5) в присутствии н-бутанола до температуры обратной конденсации; и

стадия 3 включает обработку противоракового средства, полученного на стадии 2, HCl.

В еще одном варианте изобретения стадия 3 включает обработку противоракового средства, образованного на стадии 2, 4 н. HCl в диоксане.

Согласно другому варианту изобретения заявленный способ дополнительно включает стадию перекристаллизации дигидрохлоридной соли противоракового средства, образованного на стадии 3.

Согласно еще одному варианту изобретения стадии 1 и 2 заявленного способа включают следующие стадии:

добавляют соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв.) по частям к перемешиваемым в 2-л круглодонной колбе 800 мл насыщенного NaHCO_3 ;

добавляют н-бутанол (500 мл) в полученную смесь, смесь перемешивают в течение 30 мин, а затем переносят в делительную воронку;

отделяют органическую фазу, содержащую соединение (4), и переносят в 2-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка;

добавляют соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв.) и п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 мол.%) к содержимому колбы;

полученную смесь нагревают до температуры обратной конденсации в течение 6 ч, удаляют при необходимости воду из реакционной смеси в ловушку Дина-Старка;

увеличивают температуру обратной конденсации от 93 до 118°C и

отслеживают взаимодействие путем ВЭЖХ и останавливают реакцию, когда площадь пика ВЭЖХ для соединения (1) становилась постоянной со временем,

и где стадия 3 включает следующие стадии:

без выделения соединения (1) реакционную смесь промывают 500 мл воды и разбавляют метилтрет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл);

промывают органическую фазу водой (500 мл×2) и переносят в 3-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка;

при перемешивании в реакционную смесь по каплям добавляют 1н. раствор HCl в смеси диоксан-МТБЭ (4н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв.; МТБЭ: 1200 мл) до прекращения осаждения при добавлении HCl в реакционную смесь;

реакционную смесь нагревают до температуры обратной конденсации при 60-65°C в течение 2 ч;

удаляют воду в ловушку Дина-Старка при необходимости;

после охлаждения до комнатной температуры твердый осадок отфильтровывают через воронку из пористого стекла и промывают смесью н-бутанол-МТБЭ (1:2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл) соответственно;

твердое вещество сушат в вакуумной печи при 65°C в течение ночи (16 ч) с получением 200 г желтого твердого вещества.

Согласно другому варианту изобретения в заявленном способе дигидрохлоридную соль противоракового средства, образованную на стадии 3, дополнительно очищают следующим образом:

добавляют желтое твердое вещество в 2-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой и холодильником, и затем добавляют этанол (1000 мл);

нагревают смесь до температуры обратной конденсации при 78°C в течение 2 ч;

охлаждают до комнатной температуры, фильтруют твердое вещество через воронку из пористого стекла и промывают его этанолом (200 мл×3); и

высушивают влажное твердое вещество в вакуумной печи при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока содержание остаточного растворителя не начинает удовлетворять требуемым значениям;

получают 120 г дигидрохлоридной соли имидазо-пиридо-пиримидинона в виде белого твердого вещества с 49% выходом, чистота по данным ВЭЖХ 99,7%.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, включающая дигидрохлоридную соль, полученная заявленным способом, и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно еще одному аспекту изобретения фармацевтическая композиция включает дополнительное противораковое средство.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению дигидрохлоридной соли, полученной описанным способом для лечения рака.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции лечения рака.

Приведенное выше краткое описание, а также последующее подробное описание вариантов реализации способов получения соединения, фармацевтической композиции и применения полученного соединения и фармацевтической композиции будут более понятными после изучения совместно с прилагаемой формулой изобретения.

Краткое описание чертежей

Приведенное выше краткое описание, а также последующее подробное описание вариантов реализации настоящего изобретения будут более понятны после изучения совместно с прилагаемыми чертежами, описывающими типовой вариант реализации. Следует понимать, тем не менее, что изобретение не

ограничено точными приведенными конфигурациями и средствами.

Чертежи:

на фиг. 1 проиллюстрировано отношение доза-ответ, определенное по действию различных концентраций типового соединения согласно настоящему изобретению, соединения (1), на жизнеспособность опухолевых и нормальных клеток; и

на фиг. 2 проиллюстрированы результаты исследования жизнеспособности фибробластов легкого эмбриона человека (MRC-5) после 72-часовой обработки типовым соединением согласно настоящему изобретению, соединением (1).

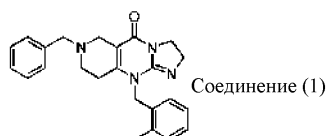
Подробное описание изобретения

Предполагается, что научные и технические термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, общепринятые специалистами в данной области техники. Определение и контекстное использование указанных терминов приведено и проиллюстрировано в различных справочных материалах, включая J. Sambrook and D.W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F.M. Ausubel, Ed., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts et al, *Molecular Biology of the Cell*, 4th Ed., Garland, 2002; D.L. Nelson and M.M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D.R., *RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology*, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), *Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), *Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol.* 2002; 185, Humana Press; *Current Protocols in Stem Cell Biology*, ISBN: 9780470151808, а также в опубликованной заявке на патент США № 20120276088. Содержание каждого из указанных справочных материалов включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Предполагается, что формы единственного числа не являются ограничивающими и включают ссылки на множество объектов, если явным образом не утверждается или в контексте явным образом не указано иное.

Композиции.

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение (1)

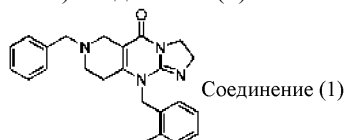


или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую моносоль. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую дисоль. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую моно- или полисоль (например, дисоль или трисоль, при этом подразумевается, что в настоящем описании дисоль охватывает полисоль или трисоль), выбранную из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидросульфата, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксила, тартрата, нитрата, цитрата, битартрата, карбоната, малата, малеата, фумарата, сульфоната, метилсульфоната, формиата и карбоксилата. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартарат, цитрата, фумарата и малеата. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из солей аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития и/или противоионов, таких как метиламино, диметиламино, диэтиламино и триэтиламино. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция содержит соединение (1), его гидрохлоридную дисоль (например, дигидрохлоридную соль) или гидробромидную дисоль (например, дигидробромидную соль).

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит дисоль (например, дигидрохлоридную соль) соединения (1).

Соли (например, дисоли или трисоли) соединения (1) можно получать из соединения (1)



которое можно получать из коммерческих источников или синтезировать при помощи стандартных

способов химического синтеза, известных специалистам в данной области техники.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, те, что приведены в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Edition, под редакцией Raymond C. Rowe et al., American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London и в более ранних изданиях.

Типовые фармацевтически приемлемые носители, способы получения фармацевтических композиций и различных лекарственных форм, а также способы введения хорошо известны в данной области техники и, например, подробно описаны в Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, под редакцией Larry L. Augsburger and Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; и в L.V. Allen, Jr. et al, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Ed., Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A.R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, в частности в главе 89; и J.G. Hardman et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению предназначена для внутривенного введения. В одном из вариантов реализации внутривенный состав содержит соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль соединения (1) в виде раствора в растворителе. В одном из вариантов реализации растворитель содержит воду. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав содержит соединение (1) или фармацевтически приемлемую соль соединения (1) в виде раствора в воде с концентрацией 25 мг/мл. В некоторых вариантах реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в более высокой или низкой концентрации. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 5 до примерно 100 мг/мл. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 50 мг/мл. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает от примерно 0,5% до примерно 10% соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает более чем примерно 5% соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации внутривенный состав имеет pH примерно 3. В одном из вариантов реализации pH внутривенного состава доводят до pH 3 при помощи фосфатного буфера. В некоторых вариантах реализации внутривенный состав включает декстрозу или хлорид натрия. В одном из вариантов реализации внутривенный состав, включающий соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл и имеющий pH 3, образует стабильный раствор. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 5 мг/мл и имеет pH < 5 и образует стабильный раствор. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более антиоксидантов. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает смесь моно- и дигидрохлоридных солей соединения (1). В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в виде 1%-го раствора, содержащего соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 10 мг/мл. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав представляет собой раствор с pH примерно 3,3. В одном из вариантов реализации pH составляет менее 4,0.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит примерно 0,1-99% соли соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из указанных вариантов реализации фармацевтическая композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемый носитель. В одном из вариантов реализации подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает масло. В одном из вариантов реализации подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает стерильную воду. В одном из вариантов реализации подходящий фармацевтически приемлемый носитель включает водный носитель.

В некоторых вариантах реализации внутривенный состав включает декстрозу и/или натрий.

В одном из вариантов реализации внутривенный состав содержит соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в виде раствора в воде с концентрацией 25 мг/мл. В одном из указанных вариантов реализации pH внутривенного состава доводят до pH 3 при помощи фосфатного буфера. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав включает декстрозу или хлорид натрия. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав включает дигидрохлоридную соль соединения (1) в более высокой, незначительно более высокой или более низкой концентрации. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в концентрации примерно 5 мг/мл. В одном из вариантов реализации внутривенный состав, включающий соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в концентрации примерно 5 мг/мл и имеющий pH 3, образует стабильный раствор. В одном из вариантов реализации внутривенный

состав включает соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в концентрации примерно 5 мг/мл и имеет $pH < 5$ и образует стабильный раствор. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) и один или более антиоксидантов. В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает смесь моно- и дигидрохлоридных солей соединения (1). В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в виде 1%-го раствора, содержащего соединение (1) или дигидрохлоридную соль соединения (1) в концентрации примерно 10 мг/мл. В одном из указанных вариантов реализации внутривенный состав представляет собой раствор с pH примерно 3,3. В одном из вариантов реализации pH составляет менее 4,0.

В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает от примерно 0,5% до примерно 10% (или от примерно 5 до примерно 100 мг/мл) соединения (1) или дисоли соединения (1). В одном из вариантов реализации внутривенный состав включает более чем примерно 5% (или примерно 50 мг/мл) дисоли соединения (1).

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит примерно 0,1-99% соли соединения (1) и фармацевтически приемлемый носитель, например масло или стерильную воду или другие водные носители. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит моно- или дисоль соединения (1) в концентрации в диапазоне от примерно 5 до примерно 50% в случае пероральных лекарственных форм.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция включает соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один противораковый агент, где противораковый агент включает без ограничений один или более агентов, выбранных из ацивирцина, акларубицина, акидизола, акронина, адозелесина, алдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азацитидина, азетепы, азотомидина, батимастата, бензодепа, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелесина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатины, кармустина, карубицина, карзелесина, цедефингола, целекоксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатины, кладрибина, криснатол мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатины, дезагуанина, дезагуанина мезилата, диазиквона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомицина, эдатрекса, эфломитина, элзамитруцина, энлоплатины, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эрбулозола, эсорубицина, эстрамустина, этанидазола, этопозид, этоприна, фадрозол, фазарабина, фенретиноид, флоксуридина, флударабина, фторурацила, флуороцитабина, фосхидона, фостриецина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, илмофозина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1а, интерферона гамма-1b, ипроплатины, иринотекана, лантеотида, летрозол, леупролида, лиарозол, лометрексол, ломустин, лосоксантрон, масопрокол, маитанзин, мехлорэтамид, гидрохлорид, мегестрол, меленгестрол ацетат, мелфалан, меногарил, меркаптопурина, метотрексат, метоприда, метуредеп, митиндомид, митокарцин, митокромин, митогиллин, митомальцин, митомицин, митосперы, митотан, митоксантрон, микофеноловой кислоты, неларабина, нокадзол, ногаламицин, ормаплатины, оксисуран, паклитаксел, пегаспаргазы, пелиомицин, пентамустин, пепломицин, перфосфамид, пипоброман, пипосульфат, пироксантрон гидрохлорид, пликамицин, пломестан, порфирин, порфирамицин, преднимустин, прокарбазин, пурамицин, пиразофурина, рибопридин, роглетимид, сафингол, семустин, симтез, спарфозат, спарсомицин, спирогермания, спироустин, спироплатины, стрептонигрин, стрептозоцин, сулофенур, талисомицин, тамоксифен, текогалан, тегафур, телоксантрон, темопорфин, тенипозид, тероксирон, тестолактон, тиамиприн, тиогуанин, тиотеп, тиазофурина, тирапазамина, топотекан, торемифен, трестолон, трицирибин, триметрексамин, трипторелин, тубулозол, урациловый иприт, уредеп, вапреотид, вертепорфин, винбластин, винкристин сульфат, виндесин, винэпидин, винглицинат, винлейросин, винорелбин, винросидин, винзолидин, ворозол, зениплатины, зиностатин, золедронат, зорубицин и их комбинаций.

Примеры подходящих противораковых агентов включают, но не ограничиваются ими, те, что описаны в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., под редакцией Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010.

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению может включать первый и второй терапевтические агенты в любых желаемых пропорциях при условии, если обеспечено синергическое или совместное действие. Синергическая фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:9 до примерно 9:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:8 до примерно 8:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:7 до примерно 7:1. В одном из вариантов реализа-

ции синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:6 до примерно 6:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:5 до примерно 5:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:4 до примерно 4:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:3 до примерно 3:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении от примерно 1:2 до примерно 2:1. В одном из вариантов реализации синергическая фармацевтическая комбинация содержит первый и второй терапевтические агенты в отношении примерно 1:1.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из аллопуринола, триоксида мышьяка, азациитидина, бортезомиба, бевацизумаба, капецитабина, карбоплатины, целекоксиба, хлорамбуцила, клофарабина, цитарабина, дикарбазина, даунорубицина HCl, доцетаксела, доксорубицина HCl, флоксуридина, гемцитабина HCl, гидроксимочевины, ифосфамида, иматиниба мезилата, иксабепилона, леналидомида, мегестрола ацетата, метотрексата, митотана, митоксантрона HCl, оксалиплатины, паклитаксела, пралатрексата, ромидеписина, сорафениба, стрептозоцина, тамоксифена цитрата, топотекана HCl, третиноина, вандетаниба, висмодегиба, вориностата и их комбинаций.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй терапевтический агент содержит многоцелевой ингибитор киназ, представляющий собой небольшую молекулу. В одном из вариантов реализации многоцелевой ингибитор киназ, представляющий собой небольшую молекулу, содержит сорафениб или регорафениб. В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй терапевтический агент содержит ингибитор пути Hedgehog. В одном из предпочтительных вариантов реализации ингибитор пути Hedgehog содержит висмодегиб.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй терапевтический агент включает члены классов, перечисленных в следующей табл. 1.

Таблица 1

Классы лекарственных средств, для которых продемонстрирована синергия

Классы лекарственных средств	Примеры
Аналоги пурина	Примеры включают, но не ограничиваются ими, аллопуринол, оксипуринол, клофарабин и тисопурин
Аналоги пиримидина	Примеры включают, но не ограничиваются ими, 5-фторурацил, флоксурин (FUDR), капецитабин, цитарабин, 6-азаурацил (6-AU) и гемцитабин (Gemzar)
Ингибиторы протеасомы	Примеры включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, карфилзомиб, цедираниб, дисульфам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспирамид A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, эпоксомидин и MG132
Антиангиогенные агенты	Примеры включают, но не ограничиваются ими, бевацизумаб, афлиберцепт, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниб, кабозантиниб, акситиниб, понатиниб, регорафениб, ранибизумаб, лапатиниб и вандетаниб
Антинеопластические средства на основе платины	Примеры включают, но не ограничиваются ими, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин и триплатин
Ингибиторы COX-2	Примеры включают, но не ограничиваются ими, целекоксиб, валдекоксиб (Vextra), парекоксиб (Dynastar), лумиракоксиб, эторикоксиб и рофекоксиб
Азотистые иприты	Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, хлорамбуцил, урамустин, ифосфамид, мелфалан, бендамустилин и мустилин

Алкилирующие агенты	Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, мехлорэтамин или мустин (NH ₂) (торговая марка Mustardgen), урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин, кармустин, ломустин, стрептозоцин и бусульфан
Антрациклины	Примеры включают, но не ограничиваются ими, даунорубин (дауномицин), даунорубин (липосомальный), доксорубин (адриамицин), доксорубин (липосомальный), эпирубин, идарубин, валрубин и митоксантрон
Таксаны	Примеры включают, но не ограничиваются ими, паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер) и паклитаксел, связанный с альбумином (абраксан)
Ингибиторы синтеза нуклеотидов	Примеры включают, но не ограничиваются ими, метотрексат, пралатрексат, гидроксимочевину и 5-фтордезоксидеоксиридин, 3,4-дигидроксидеоксибензиламин
Ингибиторы Bcr-abl	Примеры включают, но не ограничиваются ими, иматиниб, нилотиниб, дасатиниб, босутиниб и понатиниб
Другие	Примеры включают, но не ограничиваются ими, триоксид мышьяка, талидомид, ревлимид и митотан
Ингибиторы топоизомеразы	Примеры включают, но не ограничиваются ими, амсакрин, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, доксорубин, топотекан (гикамтин), иринотекан (CPT-11, камптосар), экзатекан, луротекан, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 и генистеин
Ингибиторы HDAC	Примеры включают, но не ограничиваются ими, вориностат (SAHA), ромидеписин (истодакс), панобиностат (LBH589), вальпроовую кислоту (в виде вальпроата Mg), белиностат (PXD101), моцетиностат (MGCD0103), абексинастат (PCI-24781), энтиностат (MS-275), SB939, ресминостат (4SC-201), гивиностат, хизиностат (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, сульфорафан, кеветрин и ATRA
Многоцелевые ингибиторы киназ	Примеры включают, но не ограничиваются ими, сорафениб, регорафениб и вандетаниб
Гормональные терапии	Примеры включают, но не ограничиваются ими, тамоксифен, торемифен, аримидекс (анастрозол), аромастин (эксеместан), фемара (летрозол) и фулвестрант (фаслодекс)
Ингибиторы сигнального пути Hedgehog	Примеры включают, но не ограничиваются ими, висмодегиб, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 и TAK-441

В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент включает лекарственные средства, которые направлены действуют на рецепторы лиганда, связанного с фактором некроза опухоли, инициирующего апоптоз (TRAIL). В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент включает рекомбинантный TRAIL или агонистическое антитело, которое активирует один или более рецепторов TRAIL. В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент включает одно или более антител или рекомбинантный TRAIL, которые активируют сигнальный путь посредством DR4 и/или DR5. В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент включает одно или более средств, выбранных из мапатумумаба, лексатумумаба, апомаба, AMG-655, LBY-135 и rhApo2L/TRAIL. В одном из вариантов реализации второй терапевтический агент включает активный агент, выбранный из группы, состоящей из камптотецина, 5-FU, капецитабина, цисплатины, доксорубина, иринотекана, паклитаксела, цисплатины, бортезомиба, ВН31-2, ритуксимаба, облучения, тритерпеноидов, сорафениба, гемцитабина, ингибиторов HDAC, карбоплатины, T-101 (производное госсипола), ABT-263, ABT-737 и GX-15-070 (обатоклакс), вориностата, цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, ганитумаба, интерферона-гамма, сорафениба, антагонистов XIAP, антагонистов Bcl-2 и имитаторов Smac.

Доза.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 100 до примерно 2000 мг, где масса в определенных вариантах реализации может быть определена в пересчете на количество соединения (1) в виде свободного основания. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в дозе в диапазоне от примерно 40 до примерно 2000 мг, где масса в определенных вариантах реализации может быть определена в пересчете на количество соединения (1) в

[illegible]

Лекарственные формы.

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в способах согласно настоящему изобретению, можно получать в виде любых лекарственных форм, которые можно вводить пациенту. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция имеет вид пероральной лекарственной формы или парентеральной лекарственной формы. В одном из вариантов реализации фармацевтическая

композиция имеет вид пероральной лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации пероральная лекарственная форма разделена на несколько более мелких доз, которые вводят субъекту в течение предварительно определенного периода времени для снижения токсичности вводимого терапевтического агента. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция имеет вид парентеральной лекарственной формы. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция имеет вид парентеральной лекарственной формы, где парентеральная лекарственная форма выбрана из группы, состоящей из внутривенной (в.в.), подкожной (п.к.) и внутримышечной (в.м.), ректальной (PR) и чрескожной лекарственных форм. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция находится в составе лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиториев, таблеток и капсул. В одном из вариантов реализации композиция представляет собой пероральную лекарственную форму, выбранную из группы, состоящей из таблеток, каплетов, капсул, пастилок, сиропов, жидкостей, суспензий и эликсиров. В одном из вариантов реализации композиция имеет вид пероральной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул с твердой оболочкой, мягких желатиновых капсул, зерен, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых веществ и полутвердых веществ.

В некоторых вариантах реализации формы фармацевтических композиций, подходящие для применения в способах согласно настоящему изобретению, включают дерматологические композиции, предназначенные для местного введения на кожу. В некоторых из указанных вариантов реализации дерматологические композиции включают косметически или фармацевтически приемлемую среду. В некоторых вариантах реализации дерматологические композиции для местного введения могут включать мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. В некоторых вариантах реализации могут быть необходимыми или желательными традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.д., а следовательно их можно применять.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению имеет вид лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с высвобождением, зависящим от ответа.

Способы применения.

Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения многих болезненных состояний, включая рак (например, колоректальный рак, рак мозга и глиобластому). В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как меланома глаза, десмопластическая круглоклеточная опухоль, хондросаркома, заболевания мозговых оболочек, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарцинома, раковые заболевания, связанные со СПИД, лимфома, связанная со СПИД, рак анального канала или прямой кишки, рак аппендикса, астроцитомы и атипичная тератоид/рабдоидная опухоль. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как базальноклеточная карцинома, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, опухоль мозга, рак груди, опухоли бронхов, лимфома Беркитта и опухоли позвоночника. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как карциноидная опухоль, карцинома с неизвестной первичной локализацией, атипичная тератоид/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, заболевание мозговых оболочек, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миелолиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома и кожная Т-клеточная лимфома. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимома, рак пищевода, опухоли семейства сарком Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, экстрагонадальная герминогенная опухоль, рак внепеченочных желчных протоков и рак глаза. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как рак желчного пузыря, желудочный рак (рак желудка), карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль и глиома. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из волосатоклеточного лейкоза, рака области головы и шеи, печеночно-клеточного рака (рак печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как саркома Капоши и рак почки (почечно-клеточный рак). В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, рак легкого, неходжкинская лимфома и первичная лимфома центральной нервной системы. В одном из вариантов ре-

лизации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома), злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, медуллобластома, медуллоэпителиома, меланома, карцинома из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с невыявленной первичной локализацией, множественный эндокринный неопластический синдром, рак полости рта, множественная миелома/новообразования из клеток плазмы, грибковидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолипролиферативные новообразования, множественная миелома и миелолипролиферативные нарушения. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки и нейробластома. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как рак ротовой полости, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома кости, рак яичников, герминогенная опухоль яичников, рак эпителия яичников и пограничная опухоль яичников. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний, таких как рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак околоносовых пазух и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак гортани, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плевроролечная бластома, рак, связанный с беременностью, и рак груди, первичная лимфома центральной нервной системы и рак простаты. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечно-клеточного рака (рака почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей, в которой задействован ген NUT хромосомы 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака простаты с высокой злокачественностью. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака простаты со средней злокачественностью. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака простаты с низкой злокачественностью. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения кастрационно-резистентного рака простаты.

В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения пролиферативного нарушения кожи. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения пролиферативного нарушения кожи, где пролиферативное нарушение кожи представляет собой псориаз. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, рака глаз, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с невыявленной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака горла, тимомы и карциномы вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходного-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из карциномы с неизвестной первичной локализацией, рака с неизвестной первичной локализацией, редких раковых заболеваний детей, переходного-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака мочеиспускательного канала и саркомы матки. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака влагалища и рака наружных женских половых органов. В одном из вариантов реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из опухоли Вильмса и женских раковых заболеваний.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапии первой линии (иногда называемой первичная терапия). В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапии второй линии. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапии третьей линии. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве терапии спасения. Термин "терапия спасения", используемый в настоящем описании, обозначает терапевтический агент, который можно использовать совместно с любой схемой лечения после того, как первоначальная схема лечения субъекта оказалась неэффективной, или после отсутствия ответа в состоянии субъекта на первоначальное лечение. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применя-

ют в качестве резервной терапии. В одном из вариантов реализации резервной терапии композиции согласно настоящему изобретению применяют в качестве резервного агента, который используют для противодействия эффекту от начального лечения. В одном из вариантов реализации резервной терапии композиции согласно настоящему изобретению применяют в качестве резервного агента, который вводят субъекту, у которого развилась резистентность к стандартному или первоначальному способу лечения. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве неоадьювантной терапии. В одном из вариантов реализации неоадьювантная терапия включает введение одного или более терапевтических агентов согласно настоящему изобретению субъекту перед проведением основного способа лечения или способа лечения первой линии. В одном из вариантов реализации неоадьювантная терапия приводит к снижению размера или степени тяжести рака, подвергающегося лечению, перед проведением основного способа лечения или способа лечения первой линии у субъекта, подвергающегося лечению. В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению применяют в качестве вспомогательной терапии. В одном из вариантов реализации вспомогательная терапия включает введение одного или более терапевтических агентов согласно настоящему изобретению субъекту, где один или более терапевтических агентов модифицируют действие других терапевтических агентов, которые уже ввели субъекту или вводят одновременно или будут вводить субъекту впоследствии.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению обладают пониженной вероятностью межлекарственных взаимодействий. В некоторых вариантах реализации композиций и способов согласно настоящему изобретению соединение (1) и/или его фармацевтически приемлемая соль выводятся из организма пациента до того, как они смогут взаимодействовать с другим фармацевтически активным агентом.

В некоторых вариантах реализации композиций и способов согласно настоящему изобретению соединение (1) и/или его фармацевтически приемлемая соль обладают тоничностью, которая способствует объединению с другими фармацевтическими агентами.

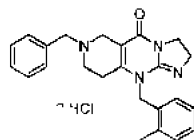
Применение способов и композиций согласно настоящему изобретению не ограничено какими-либо конкретными видами животных. В одном из вариантов реализации субъект, подвергающийся лечению согласно способам с применением композиций согласно настоящему изобретению, может представлять собой млекопитающее или субъекта, не являющегося млекопитающим. В одном из вариантов реализации субъект-млекопитающее может представлять собой любое млекопитающее, включая, но не ограничиваясь ими, человека; примата, отличного от человека; грызуна, такого как мышь, крыса или морская свинка; домашнее животное, такое как кошка или собака; лошадь, корова, свинья, овца, коза или кролик. В одном из вариантов реализации субъект, не являющийся млекопитающим, может представлять собой любого субъекта, не являющегося млекопитающим, включая, но не ограничиваясь ими, птиц, таких как утка, гусь, курица или индейка. В одном из вариантов реализации субъекты могут иметь любой пол и любой возраст. Композиции и способы также можно применять для предотвращения рака. Композиции и способы также можно применять для стимуляции иммунной системы.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению имеют отношение доза-ответ в отношении раковых клеток, отличающееся от отношения доза-ответ при использовании тех же композиции и способов в отношении нормальных клеток. На фиг. 1, например, проиллюстрировано отношение доза-ответ типового соединения (1) в отношении пролиферации и гибели нормальных и опухолевых клеток. На фиг. 1 показана жизнеспособность клеток после обработки типовым соединением (1) в указанных концентрациях через 72 ч. Исследуемые опухоли включали клеточную линию рака толстой кишки человека (HCT116), клеточную линию опухоли груди (MSDS_MDA-MB-231), клеточную линию первичной глиобластомы человека (U87). Исследуемые нормальные клетки включали фибробласты крайней плоти человека (HFF), эмбриональные фибробласты легких человека (MRC-5) и клеточную линию фибробластов легких человека (WI-38). В качестве положительного контроля использовали 1 мкг/кг доксорубина в отношении нормальных фибробластов. Как показано на фиг. 1, жизнеспособность нормальных клеток в исследовании составляла по меньшей мере примерно 75% для концентрации типового соединения (1) примерно 1-5 мг/мл, тогда как жизнеспособность опухолевых клеток была значительно ниже (например, 50% или менее) для той же концентрации типового соединения (1). Кроме того, при увеличении концентрации типового соединения (1) более чем примерно 5 мг/мл жизнеспособность опухолевых клеток снижалась менее чем до 25%, тогда как жизнеспособность нормальных клеток сохранялась на уровне примерно 75%.

На фиг. 2 проиллюстрированы результаты исследования жизнеспособности эмбриональных фибробластов легких человека (MRC-5) после 72-часовой обработки типовым соединением (1) (5 мкМ) или ДМСО и период восстановления в полной среде, не содержащей лекарственное средство, после указанной обработки. Моменты времени указаны как время, прошедшее после удаления типового соединения (1) после 72-часовой обработки. Как показано на фиг. 2, восстановление клеток наблюдали при использовании типового соединения (1), но не ДМСО.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака у субъекта. В одном из вариантов реализации композиции и способы

согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака у субъекта-человека. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении: (i) первого терапевтического агента, включающего соединение, включая соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации со (ii) вторым терапевтическим агентом, где первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно. Второй терапевтический агент может представлять собой любой подходящий терапевтический агент, включая любые фармацевтически активные агенты, раскрытые в настоящей заявке. В одном из вариантов реализации фармацевтически приемлемая соль соединения (1) включает дигидрохлоридную соль, имеющую структуру соединения (2)



Соединение (2)

Следует понимать, что соединение (2) или его альтернативную дисоль можно использовать вместо соединения (1) в любой из композиций или схем лечения, описанных в настоящей заявке, что будет очевидным после изучения настоящего описания.

В некоторых вариантах реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, фармацевтически эффективного количества соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

В некоторых вариантах реализации способ лечения согласно настоящему изобретению включает одновременное или последовательное введение синергической фармацевтической комбинации субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, где синергическая фармацевтическая комбинация содержит (i) первый терапевтический агент, содержащий соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль; и (ii) второй терапевтический агент. В одном из вариантов реализации способ лечения включает одновременное или последовательное введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически синергических эффективных количеств первого терапевтического агента, содержащего соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации со вторым терапевтическим агентом. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества первого терапевтического агента, содержащего соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического агента, где комбинация обеспечивает синергическое действие при лечении *in vivo* рака, чувствительного к комбинации, причем первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно. В одном из вариантов реализации способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества первого терапевтического агента, содержащего соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с эффективным количеством второго терапевтического агента, где комбинация обеспечивает синергическое действие при лечении *in vivo* минимального остаточного заболевания, чувствительного к комбинации, причем первый терапевтический агент и второй терапевтический агент вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах реализации второе лекарственное средство можно вводить до или перед введением соединения (1).

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, аденокарциномы, раковых заболеваний, связанных со СПИД, лимфомы, связанной со СПИД, рака анального канала или прямой кишки, рака аппендицита, астроцитомы и атипичной тератоид/рабдоидной опухоли.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из базальноклеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухоли мозга, рака груди, опухолей бронхов, лимфомы Беркитта и опухолей позвоночника.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из карциноидной опухоли, карциномы с неизвестной первичной локализацией, атипичной тератоид/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, эмбриональных опухолей центральной нервной системы, лимфомы центральной нервной системы, рака шейки матки, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронических миелопролиферативных нарушений, рака толстой кишки, колоректального рака, краунофарингиомы и кожной Т-клеточной лимфомы.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из эмбриональных опухолей центральной нервной системы, рака эндометрия, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, опухолей из семейства сарком Юинга, десмопластической круглоклеточной опухоли, хондросаркомы, экстракраниаль-

ной герминогенной опухоли, экстрагонадальной герминогенной опухоли, рака внепеченочных желчных протоков и рака глаза, включая внутриглазную меланому и ретинобластому.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака желчного пузыря, рака желудка (желудочного рака), карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенной опухоли, гестационной трофобластической опухоли и глиомы.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из волосатоклеточной лимфомы, рака области головы и шеи, печеночно-клеточного рака (рака печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина и гипофарингеального рака.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из саркомы Капоши и рака почки (почечно-клеточного рака).

Способ лечения рака по п.1, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из гистиоцитоза из клеток Лангерганса, рака гортани, рака губ и полости рта, рака печени, рака легких, включая мелко-клеточный рак легких и мелко-клеточный рак легких, неходжкинской лимфомы и первичной лимфомы центральной нервной системы.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению направлен на рак, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарной лимфомы), злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи с невыявленной первичной локализацией, множественного эндокринного неопластического синдрома, рака полости рта, множественной миеломы/новообразований из клеток плазмы, грибовидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, множественной миеломы и миело-пролиферативных нарушений.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки и нейробластомы.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению подходит для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака ротовой полости, рака губ и полости рта, рака ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичников, герминогенной опухоли яичников, рака эпителия яичников и пограничной опухоли яичников.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, папилломатоза, рака околоносовых пазух и полости носа, рака паращитовидной железы, рака полового члена, рака гортани, опухолей паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, плевральной бластомы, рака, связанного с беременностью, и рака груди, первичной лимфомы центральной нервной системы и рака простаты.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака прямой кишки, почечно-клеточного рака (рака почки), рака почечной лоханки и мочеточника, карциномы дыхательных путей, в которой задействован ген NUT хромосомы 15, ретинобластомы и рабдомиосаркомы.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака слюнных желез, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, карциномы кожи, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи с невыявленной первичной локализацией и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака горла, тимомы и карциномы вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника и гестационной трофобластической опухоли.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из карциномы с неизвестной первичной локализацией, рака с неизвестной первичной локализацией, редких раковых заболеваний детей, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака мочеиспускательного канала и саркомы матки.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака влагалища и рака наружных женских половых органов.

В одном из вариантов реализации способ лечения согласно настоящему изобретению применяют для лечения рака, где раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из опухоли Вильмса и женских раковых заболеваний.

В некоторых вариантах реализации способ лечения рака включает предотвращение роста опухоли у субъекта с раком. В некоторых вариантах реализации способ лечения рака включает предотвращение образования метастазов рака у субъектов с раком. В некоторых вариантах реализации способ лечения рака включает направленное лечение минимального остаточного заболевания у субъекта с раком, у которого выявлено наличие минимального остаточного заболевания, или у субъекта подверженного риску возникновения минимального остаточного заболевания.

Указанное лечение может быть показано после начала лечения первичной опухоли путем хирургии и/или после химиотерапии (например, радиотерапии) или после подтверждения эффективности указанного лечения. Распространенные опухолевые клетки могут находиться в состоянии покоя, и часто на них нельзя воздействовать путем химиотерапии (радиотерапии). По всем признакам пациент, которого подвергают такому лечению, является здоровым, такое состояние также описывают как "минимальное остаточное заболевание". Тем не менее, опухолевые клетки, находящиеся в состоянии покоя, могут образовывать метастазы, если они превращаются в метастазирующие клетки под действием стимулятора роста, также длительно находившегося в состоянии покоя.

Согласно настоящему описанию "минимальное остаточное заболевание" обозначает небольшое количество раковых клеток, сохраняющихся у субъекта во время лечения или после лечения, если у субъекта происходит ремиссия (отсутствуют симптомы или признаки заболевания). Способы, описанные в настоящей заявке, предпочтительно применяют для любой формы заболеваний, перечисленных в настоящей заявке, включая формы указанных заболеваний, проявляемые у взрослых и детей.

В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает фармацевтически приемлемую моносоль соединения (1). В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает фармацевтически приемлемую дисоль соединения (1). Согласно настоящему описанию некоторые из аналогов могут представлять собой трисоли. В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой моно- или дисоли, выбранной из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидросульфата, сульфатов, фосфатов, фумаратов, сукцинатов, оксалатов и лактатов, бисульфатов, гидроксидов, тартрата, нитрата, цитрата, бис-тартрата, карбоната, малата, малеата, фумарата, сульфоната, метилсульфоната, формиата и карбоксилата. В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой моно- или дисоли, выбранной из п-толуолсульфоната, бензолсульфоната, метансульфоната, оксалата, сукцината, тартрата, цитрата, фумарата и малеата. В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает соединение (1) в виде фармацевтически приемлемой моно- или дисоли, содержащей противоион, выбранный из группы, состоящей из аммония, натрия, калия, кальция, магния, цинка, лития, и/или противоионы, такие как метиламино, диметиламино, диэтиламино, триэтиламино, и их комбинации. В одном из вариантов реализации первый терапевтический агент включает соединение (1) в виде гидрохлоридной дисоли (т.е. дигидрохлоридной соли) или гидробромидной дисоли.

В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает противораковый агент. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран без ограничений из ацивиртина, акларубина, акидозола, акронина, адозелесина, алдеслейкина, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, амбомицина, аметантрона, амифостина, аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, антрамицина, триоксида мышьяка, аспарагиназы, асперлина, азацитидина, азетепина, азотомидина, батимастата, бензодепа, бевацизумаба, бикалутамида, бисантрена, биснафида димезилата, бизелесина, блеомицина, бреквинара, бропиримина, бусульфана, кактиномицина, калустерона, капецитабина, карацемида, карбетимера, карбоплатины, кармустина, карубицина, карзелесина, цедефингола, цецекоксиба, хлорамбуцила, циролемицина, цисплатины, кладрибина, кризнатол мезилата, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, дексормаплатины, дезагуанина, дезагуанина мезилата, диазиковона, доцетаксела, доксорубицина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомидина, эдатрекса, эфломитина, эльзамитруцина, энлоплатины, энпромата, эпипропидина, эпирубина, эрбулозола, эсорубина, эстрамустина, этанидазола, этопозида, этоприна, фадозола, фазарабина, фенретиноид, флоксуридина, флударабина, фторурацила, флуорцитидина, фосхидона, фострицина, фулвестранта, гемцитабина, гидроксимочевина, идарубицина, ифосфамида, илмофозина, интерлейкина II (IL-2, включая рекомбинантный интерлейкин II или gIL2), интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n1, интерферона альфа-n3, интерферона бета-1а, интерферона гамма-1b, ипроплатины, иринотекана, лантеотида, летрозолола, леупролида, лиарозола, лометрексола, ломустина, лосоксантрона, маспрокола, маитанзина, мехлорэтамидина гидрохлорида, мегестрола, меленгестрола ацетата, мелфалана, меногарила, меркаптопурина, метотрексата, метоприна, метуредина, митиндомида, митотарцина, митокромина, митогиллина, митомальцина, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, мифенолового кислоты, неларабина, нокадозола, ногаламицина, ормаплатины, оксисурана, паклитаксела, пегаспаргазы, пелиомицина, пентамустина, пепломицина, перфосфамида, пипобромана, пипо-

сульфана, пироксантрона гидрохлорида, пликамицина, пломестана, порфимера, порфирамицина, преднимустина, прокарбазина, пурамицина, пиазофурина, рибоприна, роглетимида, сафингола, семустина, симтразена, спарфозата, спарсимицина, спирогермания, спиромустина, спиролатины, стрептонирина, стрептозоцина, сулофенура, талисимицина, тамоксифена, текогала, тегафура, телоксантрона, темопорфина, тенипозид, тероксирона, тестолактона, тиамиприна, тиогуанина, тиотепа, тиазофурина, тирапазамина, топотекана, торемифена, трестолон, трицирибина, триметрексата, трипторелина, тубулозола, урацилового иприта, уредепа, вапреотида, вертепорфина, винбластин, винкристина сульфата, виндесина, винэпидина, винглицината, винлейросина, винорелбина, винросидина, винзолидина, ворозола, зениплатина, зиностатина, золедроната, зорубицина и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран без ограничений из аналогов гормонов и антигормонов, ингибиторов ароматазы, агонистов и антагонистов РФЛГ, ингибиторов факторов роста, антител к факторам роста, антител к рецепторам факторов роста, ингибиторов тирозинкиназ; антиметаболитов; противоопухолевых антибиотиков; производных платины; алкилирующих агентов; антимитотических агентов; ингибиторов тубулина; ингибиторов PARP; ингибиторов топоизомеразы, ингибиторов серин/треонинкиназ, ингибиторов тирозинкиназ, ингибиторов белок-белковых взаимодействий, ингибиторов RAF, ингибиторов MEK, ингибиторов ERK, ингибиторов IGF-1R, ингибиторов рецептора ErbB, аналогов рапамицина, амифостина, анагелида, клодроната, филграстина, интерферона, интерферона-альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месны, митотана, памидроната и порфимера, 2-хлордезоксиденозина, 2-фтордезоксидецидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-этил-10-гидроксикамптотецина, 16-азаэпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, алдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамина, алвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазиквона, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона В, азнафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба, BEZ-235, бирикодера дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатины, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цематодина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорибуцина, цитарабина, D 24851, децитабина, деоксорибуцина, деоксирубицина, дезоксиформимицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, дидокса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдатрексата, эдотретида, эфпроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энцастаурина, энцалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эпратузумаба, ER-86526, эрлотиниба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, экзатекана мезилата, эксместана, эксисулинда, фенретиноид, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глюфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисид), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомохаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритумумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатины, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавоноид, изотретиноин, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатины, лефлуномида, ленограстима, леупролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, тексафирина лутетия, лометрексола, лосоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGTV, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, MK-2206, MK-0646 (далотузумаб), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Nexava, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицирина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, 06-бензилгуанина, облимесена, омепразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатины, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906

(линситиниб), антител 4-1BB, оксантазола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, РСК-3145, пегфилграстима, РВ1-1402, РВ1-05204, РДО325901, антител РD-1, ПЭГ-паклитаксела, паклитаксела, стабилизированного альбумином, РЕР-005, РF-05197281, РF-05212384, РF-04691502, РНТ-427, Р-04, РКС412, Р54, РI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов РIЗK, ингибиторов РIЗK/mTOR, РG-TXL, РG2, РLХ-4032/RO-5185426 (вемурафениб), РLХ-3603/RO-5212054, РТ-100, РWТ-33597, РХ-866, пикоплатины, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола О, РKП166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, хинамеда, хинупристина, R115777, РАF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, рhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксига, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SANA, сарграмостина, сатраплатины, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитол, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатина, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, ТАК-733, ТАС-103, тацединалина, талапорфина, тарчевы, тариквитара, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафуры, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатины, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, теарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиноевой кислоты, трастузумаба, тремелиумаба, третиноина, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286, TXD 258, тикерба/тиверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WХ-UK1, WХ-554, вектибикса, кселода, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YМ-511, YМ-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из тамоксифена, торемифена, ралоксифена, фулвестранта, мегестрола ацетата, флутамида, нилутамида, бикалутамида, аминоклутетимида, ципротерона ацетата, финастерида, бусерелина ацетата, флудрокортизона, флуоксиместерона, медроксипрогестерона, октреотида и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран без ограничений из группы, состоящей из агонистов РФЛГ и антагонистов РФЛГ. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает агонист РФЛГ, выбранный из группы, состоящей из гозерелина ацетата, леупролида ацетата, трипторелина памоата и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антагонист РФЛГ, выбранный из группы, состоящей из дегареликса, цетрореликса, абареликса, озареликса и комбинаций с дегареликсом. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста. В некоторых вариантах реализации способа лечения используемый в качестве второго терапевтического агента ингибитор фактора роста выбран без ограничений из группы, состоящей из ингибиторов: фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), фактора роста эпидермиса человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF) и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста эпидермиса человека (HER). В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста, выбранного из группы, состоящей из фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), инсулиноподобных факторов роста (IGF), фактора роста эпидермиса человека (HER) и фактора роста гепатоцитов (HGF). В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста эпидермиса человека (HER). В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор фактора роста эпидермиса человека (HER), выбранного из группы, состоящей из HER2, HER3 и HER4. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор тирозинкиназ. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор тирозинкиназ, выбранный без ограничений из группы, состоящей из цетуксимаба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба и трастузумаба и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор ароматазы, выбранный из группы, состоящей из анастрозола, летроззола, лиароззола, вороззола, эксеместана, атаместана и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антиметаболит. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антиметаболит, содержащий антифолат. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антифолат, выбранный из группы, состоящей из метотрексата, ралитрек-

седа, аналогов пиримидина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антиметаболит, представляющий собой аналог пиримидина. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает аналог пиримидина, выбранный из группы, состоящей из 5-фторурацила, капецитабина, гемцитабина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антиметаболит, представляющий собой аналог пурина или аналог аденозина. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает аналог пурина или аналог аденозина, выбранный из группы, состоящей из меркаптопурина, тиогуанина, кладрибина и пентостатина, цитарабина, флударабина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает противоопухолевый антибиотик. В некоторых вариантах реализации способа лечения противоопухолевый антибиотик выбран из группы, состоящей из антрациклинов, доксорубина, даунорубина, эпирубина и идарубина, митомицина-С, блеомицина, дактиномицина, пликамицина, стрептозоцина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает производное платины. В некоторых вариантах реализации способа лечения производное платины выбрано из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает алкилирующий агент. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает алкилирующий агент, выбранный из группы, состоящей из эстрамустина, мехлорэтамидина, мелфалана, хлорамбуцила, бусульфана, дакарбина, циклофосфамида, ифосфамида, темозоломида, нитрозомочевина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает нитрозомочевину. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает нитрозомочевину, выбранную из группы, состоящей из кармустина, ломустина, тиотепа и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антимитотический агент. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает антимитотический агент, выбранный из группы, состоящей из алкалоидов винка и таксанов. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает таксан, выбранный из группы, состоящей из паклитаксела, доцетаксела и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает алкалоиды винка, выбранные из группы, состоящей из винбластина, виндесина, винорелбина, винкристина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор топоизомеразы. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор топоизомеразы, представляющий собой эпиподофиллотоксин. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор топоизомеразы, представляющий собой эпиподофиллотоксин, выбранный из группы, состоящей из этопозида и этопофоса, тенипозида, амсакрина, топотекана, иринотекана, митоксантрона и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор серин/треонин-киназы. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор серин/треонин-киназы, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов PDK 1, ингибиторов B-Raf, ингибиторов mTOR, ингибиторов mTORC1, ингибиторов PI3K, двойных ингибиторов mTOR/PI3K, ингибиторов STK 33, ингибиторов AKT, ингибиторов PLK 1, ингибиторов CDK, ингибиторов киназы Aurora и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор PTK2/FAK. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор белок-белковых взаимодействий. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает ингибитор белок-белковых взаимодействий, выбранный из группы, состоящей из IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает аналог рапамицина. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент включает аналог рапамицина, выбранный из группы, состоящей из эверолимуса, темсиролимуза, ридафоролимуса, сиролимуса и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из амифостина, анагрелида, клондроната, филграстина, интерферона, интерферона-альфа, лейковорина, ритуксимаба, прокарбазина, левамизола, месна, митотана, памидроната и порфимера и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации способа лечения второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из 2-хлордезоксиденозина, 2-фтордезоксцитидина, 2-метоксиэстрадиола, 2C4,3-алетина, 131-1-TM-601, 3CRA, 7-этил-10-гидроксикампитотецина, 16-аза-эпотилона В, А 105972, А 204197, абиратерона, алдеслейкина, алитретиноина, алловектина-7, алтретамидина, алвоцидиба, амонафида, антрапиразола, AG-2037, AP-5280, апазикована, апомина, аранозы, арглабина, арзоксифена, атаместана, атрасентана, ауристатина PE, AVLБ, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ганитумаб), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (селуметиниб), ARRY-704/AZD-3380, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (примасертиб), авастина, AZD-2014, азациитидина, азаэпотилона В, азнафида, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, бевацизумаба,

BEZ-235, бирикодара дицитрата, BCX-1777, BKM-120, блеоцина, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (афатиниб, томтовок), BIBF 1120 (варгатеф), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, блеомициновой кислоты, блеомицина А, блеомицина В, бриваниба, бриостатина-1, бортезомиба, бросталлицина, бусульфана, BYL-719, пролекарства CA-4, CA-4, CapCell, кальцитриола, канертиниба, канфосфамида, капецитабина, карбоксифталатоплатины, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 цефиксима, цефлатонина, цефтриаксона, целекоксиба, целмолейкина, цематодина, CH4987655/RO-4987655, хлортрианизена, циленгитида, циклоспорина, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, клофарабина, колхицина, комбретастатина А4, ингибиторов COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 криптофицина 52, CTP-37, моноклональных антител CTLA-4, CP-461, CV-247, цианоморфолинодоксорибуцина, цитарабина, D 24851, децитабина, деоксорибуцина, деоксирубицина, деоксикоформицина, депсипептида, дезоксиэпотилона В, дексаметазона, дексразоксанета, диэтилстилбестрола, дифломотекана, ди-докса, DMDC, доластатина 10, доранидазола, DS-7423, E7010, E-6201, эдтрексата, эдотреотида, эфапроксирала, эфлорнитина, ингибиторов EGFR, EKB-569, EKB-509, энцастаурина, энцалутамида, эльзамитруцина, эпотилона В, эспратузамаба, ER-86526, эрлотиныба, ET-18-0CH3, этинилцитидина, этинилэстрадиола, экзатекана, экзатекана мезилата, эксеместана, эксисулинда, фенретинида, фигитумумаба, флоксуридина, фолиевой кислоты, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, форместана, фотемустина, галарубицина, мальтолата галлия, гефинитиба, гемтузумаба, гиматекана, глуфосфамида, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (пиктрелисиб), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT иммуногена, GMK, GPX-100, gp100-пептидных вакцин, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (траметиниб), GSK-2118436 (дабрафениб), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, гранисетрона, герцептина, гексаметилмеламин, гистамина, гомохаррингтонина, гиалуроновой кислоты, гидроксимочевина, гидроксипрогестерона капроата, ибандроната, ибритумумаба, идатрексата, иденестрола, IDN-5109, ингибиторов IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (циксутумумаб), иммунола, индисулама, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа-2b, интерлейкина-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ионафарниба, ипилимумаба, ипроплатина, ирофульвена, изогомогалихондрин-В, изофлавола, изотретиноина, иксабепилона, JRX-2, JSF-154, J-107088, конъюгированных эстрогенов, кахалида F, кетоконазола, KW-2170, KW-2450, лобоплатины, лефлуномида, ленограстима, леупролида, лейпрорелина, лексидронама, LGD-1550, линезолида, тексафирина лютетия, лометрексола, лосоксантрона, LU 223651, луртотекана, LY-S6AKT1, LY-2780301, мафосфамида, маримаастата, мехлорэтамидина, ингибиторов MEK, MEK-162, метилтестостерона, метилпреднизолона, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGX, мидостаурина, минодроновой кислоты, митомицина, мивобулина, MK-2206, MK-0646 (далотузумаб), MLN518, мотексафина гадолиния, MS-209, MS-275, MX6, неридроната, нератиниба, Nexavar, неовастата, нилотиниба, нимесулида, нитроглицерина, нолатрекседа, норелина, N-ацетилцистеина, Об-бензилгуанина, облимерсена, омпразола, онкофага, oncoVEXGM-CSF, ормиплатина, ортатаксела, антител OX44, OSI-027, OSI-906 (линситиниб), антител 4-1BB, оксантразола, эстрогена, панитумумаба, патупилона, пегфилграстима, PCK-3145, пегфилграстима, PB1-1402, PB1-05204, PDO325901, антител PD-1, ПЭГ-паклитаксела, паклитаксела, стабилизированного альбумином, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, пелитиниба, пеметрекседа, пентрикса, перифозина, периллилового спирта, пертузумаба, ингибиторов PI3K, ингибиторов PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (вемурафениб), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, пикоплатины, пивалоилоксиметилбутирата, пиксантрона, феноксодиола О, PKI166, плевитрекседа, пликамицина, полипреновой кислоты, порфирамицина, преднизона, преднизолона, хинамеда, хинупристина, R115777, RAF-265, рамосетрона, ранпирназы, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, аналогов ребеккамицина, ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), ревимида, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, ризоксина, rhu-MAb, ринфабата, ризедроната, ритуксимаба, робатумумаба, рофекоксиба, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, рубидазона, рубитекана, R-флурбипрофена, RX-0201, S-9788, сабарубицина, SAHA, сарграмостина, сатраплатины, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, семустина, сеокальцитолола, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, сорафениба, спиролатины, скваламина, суберанилогидроксамовой кислоты, сутента, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, тацедиалина, талапорфина, Tarceva, тариквита-ра, тасисулама, таксотера, таксопрексина, тазаротена, тегафура, темозоламида, тесмилифена, тестостерона, тестостерона пропионата, тесмилифена, тетраплатины, тетродотоксина, тезацитабина, талидомида, тералукса, терарубицина, тималфазина, тимектацина, тиазофурина, типифарниба, тирапазамина, токладезина, томудекса, торемофина, трабектедина, TransMID-107, трансретиноевой кислоты, трастузумаба, тремелимумаба, третиноина, триацетилюридина, триапина, трицирибина, триметрексата, TLK-286, TXD 258, тикерба/тиверба, уроцидина, валрубицина, ваталаниба, винкристина, винфлунина, вирулизина, WX-UK1, WX-554, вектибикса, кселола, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD 1839, ZSTK-474, золедроната, зосуквидара и их комбинаций.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту при помощи любого подходящего способа введения. В одном из вариантов реализации фармацевтическую

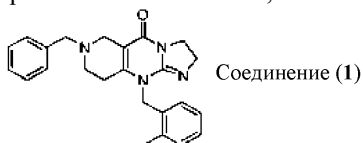
композицию вводят субъекту перорально, парентерально, чрескожно или через слизистую. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде парентеральной лекарственной формы. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту парентерально. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту при помощи парентерального способа введения, выбранного из группы, состоящей из внутривенного (в.в.), подкожного (п.к.) и внутримышечного (в.м.) введения. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту при помощи способа введения, выбранного из ректального (PR) и чрескожного введения. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из стерильных растворов, суспензий, суппозиториев, таблеток и капсул. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде пероральной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблетки, каплета, капсулы, пастилки, сиропа, жидкости, суспензии и эликсира. В одном из вариантов реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде пероральной лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул с твердой оболочкой, мягких желатиновых капсул, зерен, гранул, агрегатов, порошков, гелей, твердых веществ и полутвердых веществ.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде лекарственной формы, выбранной из группы, состоящей из форм с замедленным высвобождением, форм с контролируемым высвобождением, форм с отсроченным высвобождением и форм с высвобождением, зависящим от ответа.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в соответствии со схемой менее частого дозирования (например, вводят один раз в неделю или реже). В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в соответствии со схемой более частого дозирования (например, вводят чаще чем раз в неделю). В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту один раз в неделю. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту один раз в четыре недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту два раза в неделю. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту раз в две недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту раз в три недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту с повторяющимися циклами, выбранными из одного раза в неделю, раза в две недели, раза в три недели, раза в четыре недели или их комбинаций.

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента, включающего соединения (1), и второго терапевтического агента, где способ включает:

- (i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение (1)



или его фармацевтически приемлемую соль (например, дисоль или трисоль);

(ii) ожидание в течение предварительно определенного времени ожидания после введения первого терапевтического агента субъекту и/или до завершения или начала ослабления нежелательных явлений; и

(iii) введение второго терапевтического агента субъекту, где предварительно определенное время ожидания выбрано таким образом, чтобы добиваться отсроченного терапевтического действия первого терапевтического агента в отсутствие повышенного риска возможного комбинированного токсического эффекта первого и второго терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания выбрано на основании скорости клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания определено путем количественной оценки функции почек и параметров почек. В некоторых вариантах реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания определено в исследованиях по определению функции почек, где исследование выбрано из группы, состоящей из измерения содержания соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в сыворотке; скорости клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли; 24-часового почечного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита.

В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания, по существу, равно времени, требуемому для системного клиренса соединения (1) или его фармацевти-

чески приемлемой соли из организма субъекта. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания, по существу, равно времени, требуемому для почечного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания, по существу, равно времени, требуемому для печеночного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания, по существу, равно времени, требуемому для полного клиренса соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли из организма субъекта. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительное время ожидания составляет примерно 4 ч. В других вариантах реализации время ожидания составляет 1 день. В некоторых вариантах реализации время ожидания представляет собой время до достижения St_{max} соединения (1). В других вариантах реализации время ожидания представляет собой время, после которого завершаются или начинают ослабевать большинство нежелательных явлений. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 2 дня. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 3 дня. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 4 дня. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 5 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 6 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 7 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-7 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-6 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-5 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-4 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно 1-3 дней. В одном из вариантов реализации способа лечения предварительно определенное время ожидания составляет примерно от 1 до 2 дней. В некоторых вариантах реализации время ожидания составляет до 3 недель. Приведенные выше значения рассматривают как "периоды проведения терапии".

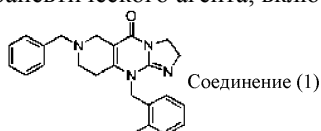
В случае обратного порядка введения соединения (1) можно вводить после достижения St_{max} лекарственного средства, вводимого первым. В некоторых вариантах реализации соединения (1) можно вводить после выведения большей части или, по существу, всего лекарственного средства, вводимого первым, из организма или после завершения или начала ослабления токсических эффектов лекарственного средства, вводимого первым.

В некоторых вариантах реализации способ лечения дополнительно включает отслеживание уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики. В некоторых из указанных вариантов реализации отслеживание уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики включает создание профиля фармакокинетики соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита с использованием по меньшей мере двух образцов соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита в определенных концентрациях, полученных у субъекта в моменты времени, подходящие для создания профиля фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации способа, включающего отслеживание уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики, по меньшей мере два образца собирают у субъекта на месте ухода или на месте применения путем отбора пробы или самостоятельного отбора пробы с использованием устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте применения или матриц, подходящих для хранения по меньшей мере двух образцов перед проведением количественной оценки в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа лечения каждое из устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте применения способно осуществлять количественную оценку уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита. В некоторых вариантах реализации способа, включающего отслеживание уровня соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта, один или более образцов собирают у субъекта на месте ухода или на месте применения с использованием устройства биопсии для проведения анализа в устройствах для использования на месте ухода и на месте применения или для хранения перед проведением анализа в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 3-8 ч после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 3-24 ч после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 8-24 ч после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых вариантах реализации способа биопсию проводят с интервалом 2 дня после введения соединения (1), его фармацевтически приемлемой соли или метаболита субъекту. В некоторых

1500 нг/дл, от примерно 1305 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1315 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1325 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1335 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1345 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1355 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1365 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1375 нг/дл до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1385 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1395 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1405 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1415 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1425 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1435 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1445 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1455 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1465 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1475 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1485 до примерно 1500 нг/дл, от примерно 1495 до примерно 1500 нг/дл и от примерно 1500 до примерно 1500 нг/дл.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения или применение композиции для лечения болезненного состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, комбинации первого терапевтического агента и второго терапевтического агента, где способ включает:

- (i) введение субъекту первого терапевтического агента, включающего соединение (1)



или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) отслеживание уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта путем определения профиля фармакокинетики; и

(iii) введение второго терапевтического агента в зависимости от уровня первого терапевтического агента у субъекта. В некоторых вариантах реализации способа стадия отслеживания включает создание профиля фармакокинетики соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита у субъекта с использованием по меньшей мере двух образцов соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита в определенных концентрациях, полученных у субъекта в моменты времени, подходящие для создания профиля фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца собирают на месте ухода или на месте применения путем отбора пробы или самостоятельного отбора пробы с использованием устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте применения или матриц, подходящих для хранения по меньшей мере двух образцов перед проведением количественной оценки уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа каждое из устройств для использования на месте ухода или устройств для использования на месте применения способно осуществлять количественную оценку уровня соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита. В некоторых вариантах реализации способа профиль фармакокинетики включает параметры фармакокинетики, подходящие для регулировки дозирования соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту. У некоторых вариантов реализации способа по меньшей мере два образца включают 2-12 образцов. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца собирают в течение периода времени, составляющего не более 8 ч, не более 24 ч, не более 48 ч или не более 72 ч. В некоторых вариантах реализации способа параметры фармакокинетики включают по меньшей мере один параметр, выбранный из группы, состоящей из AUC, AUCinf, Tmax, Cmax, времени превышения пороговой концентрации, концентрации в равновесном состоянии, скорости всасывания, скорости клиренса, скорости распределения, конечного T-1/2 или параметров, введенных из некомпартментного или компартментного анализа фармакокинетики (ФК), включая компартментный анализ ФК, основанный на физиологической модели. В некоторых вариантах реализации способа способ лечения дополнительно включает создание отчета, включающего профиль фармакокинетики субъекта. В некоторых вариантах реализации способа отчет включает рекомендации относительно дозировки, учитывающие профиль фармакокинетики субъекта. В некоторых вариантах реализации способа на основании одного или более параметров фармакокинетики для снижения риска токсичности показано снижение дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способа снижение дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли показано на основании времени превышения пороговой концентрации, где пороговая концентрация представляет собой концентрацию лекарственного средства, при превышении которой проявляется токсичность, или одного или более параметров, выбранных из AUC, AUCinf, среднего времени удерживания (MRT), экспоненциальных величин, определяющих профиль фармакокинетики, объема распределения в равновесном состоянии (Vss), объема распределения в терминальной фазе (Vz) или комбинации групп переменных фармакокинетики, достаточной для описания профиля фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации способа для увеличения эффективности на основании одного или более параметров фармакокинетики показана регулировка дозы соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способа увеличение дозировки соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли показано на основании одного или более параметров, выбранных из

AUC, AUCinf, MRT, экспоненциальных величин, определяющих профиль фармакокинетики, объема распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), объема распределения в терминальной фазе (V_z) или комбинации групп переменных фармакокинетики, достаточной для описания профиля фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации способа дозу соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли регулируют таким образом, чтобы она отличалась от желаемого целевого значения не более чем на 5-25%. В некоторых вариантах реализации способа каждый по меньшей мере из двух образцов наносят в устройство для использования на месте ухода или в устройство для использования на месте применения для определения концентрации соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли или метаболита, где устройство для использования на месте ухода или устройство для использования на месте применения содержит тест-полоски для иммунохроматографического анализа, имеющие такое строение и состав, что нанесение одного или более по меньшей мере из двух образцов на тест-полоску для иммунохроматографического анализа приводит к связыванию части лекарственного средства с компонентом тест-полоски для иммунохроматографического анализа, в результате чего вырабатывается поддающийся обнаружению сигнал, пропорциональный концентрации лекарственного средства в наносимом образце. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца наносят в матрицы, подходящие для хранения по меньшей мере двух образцов перед проведением количественной оценки в лаборатории. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере два образца хранят в виде сухих капель крови. В некоторых вариантах реализации способа концентрации лекарственных средств измеряют путем ИФА, ЖХ-МС-МС, ЖХ-УФ или ЖХМС. В некоторых вариантах реализации способа параметры фармакокинетики включают по меньшей мере один параметр, выбранный из концентрации в равновесном состоянии, всасывания и конечного $T_{1/2}$. В некоторых вариантах реализации способа по меньшей мере из двух образцов представляет собой цельную кровь.

ФНО-связанный апоптозиндуцирующий лиганд ("trail").

Белок TRAIL можно исследовать в образце, полученном у субъекта, для детектирования экспрессии TRAIL, вызванной соединением (1) или его фармацевтически приемлемой солью. Для исследования TRAIL в образце можно использовать способы иммуноисследования, включая, но не ограничиваясь ими, иммуноферментный анализ (ИФА), ферментный иммунофилтрационный анализ (ELIFA), проточную цитометрию, иммуноблоттинг, иммуноосаждение, иммуногистохимию, иммуноцитохимию, иммунолюминесцентное исследование (LIA), иммунофлуоресцентное исследование (FIA) и радиоиммунологическое исследование. Способы исследования можно использовать для получения качественных и/или количественных результатов. Более подробно подходящие способы исследования для качественного и количественного анализа образца описаны в стандартных справочных материалах, включая в качестве иллюстрации E. Harlow and D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling and S. Diibel, *Recombinant Antibodies*, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, *Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives*, Basics: From Background to Bench, BIOS Scientific Publishers, 2000; B.K.C. Lo, *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; F.M. Ausubel et al, Eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., *The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications*, Wiley, 2006; Ormerod, M.G., *Flow Cytometry: a practical approach*, Oxford University Press, 2000; Givan, A.L., *Flow Cytometry: first principles*, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., *Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation*, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J.R., *The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2000; Wild, D., *The Immunoassay Handbook*, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005., и J. Sambrook and D.W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd Ed., 2001.

Примеры протоколов исследования и анализа TRAIL в образце для определения действия фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению описаны в заявке на патент США № 2012/0276088, Вафик С. Эль-деири (Wafik S., El-deiry) с соавторами, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

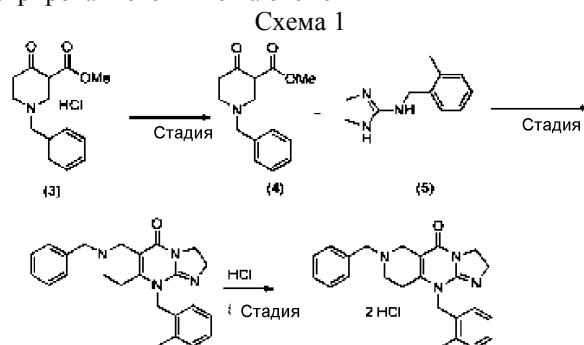
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения исследования TRAIL проводят для обследования субъекта. Таким образом, например, исследуемый образец получают у субъекта перед введением фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и один или более раз во время и/или после введения для оценки эффективности лечения. В дополнительном примере исследуемый образец получают у субъекта в различные моменты времени для оценки течения или прогрессирования заболевания или выздоровления. В одном из вариантов реализации рецепторы смерти также можно анализировать в клетках, циркулирующих в периферической крови, для определения возможного увеличения количества или типов рецепторов смерти при введении соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Раковые заболевания, поддающиеся лечению с применением способов и композиций, описанных в настоящей заявке, характеризуются нарушенной пролиферацией клеток, включая, но не ограничиваясь ими, преопластическую гиперпролиферацию, рак in-situ, новообразования и метастазы. Способы и композиции согласно настоящему изобретению можно применять для профилактики, а также для ослабления признаков и/или симптомов рака. Термины "лечить" и "лечение", используемые для описания ле-

чения рака у субъекта, включают предотвращение, подавление или ослабление рака у субъекта, такое как замедление прогрессирования рака и/или снижение или ослабление признака или симптома рака. Примеры раковых заболеваний, поддающихся лечению с применением способов и композиций согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак груди, раковые заболевания ЦНС, рак толстой кишки, рак яичников, рак простаты, лейкоз, рак легких и лимфому.

Синтез соли соединения (1) и родственных аналогов.

Соединение, представленное приведенным выше соединением (1), можно получать при помощи способа синтеза, проиллюстрированного ниже на схеме 1



В одном из вариантов реализации в способе получения дигидрохлоридной соли соединения (1) сначала используют промежуточное соединение (3), также известное как гидрохлорид N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона, который является коммерчески доступным. В одном из вариантов реализации способ синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с использованием основания (стадия 1) с получением соединения (4), свободного основания. В одном из вариантов реализации способ синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с использованием неорганического основания с получением соединения (4). В одном из вариантов реализации способ синтеза включает нейтрализацию промежуточного соединения (3) с использованием органического основания с получением соединения (4). В одном из вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии спирта. В одном из указанных вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола. В одном из вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии по меньшей мере одного органического растворителя. В одном из указанных вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и/или этилацетата. В одном из вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии основания и по меньшей мере одного органического растворителя. В одном из указанных вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии NaHCO_3 и н-бутанола. В одном из вариантов реализации промежуточное соединение (3) нейтрализуют в присутствии н-бутанола и триэтиламина (Et_3N).

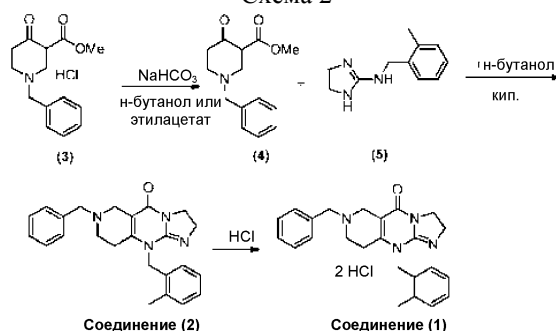
В одном из вариантов реализации способ синтеза включает взаимодействие соединения (4) с соединением (5) (стадия 2) с получением промежуточного соединения (1). В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 2 включает нагревание соединения (4) с соединением (5). В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 2 включает нагревание соединения (4) и соединения (5) при температуре обратной конденсации в присутствии растворителя. В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 2 включает применение ловушки Дина-Старка для удаления воды и/или метанола (MeOH), образующегося в реакции.

В одном из вариантов реализации способ синтеза включает получение дигидрохлоридной соли соединения (1) (стадия 3). В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 3 включает обработку соединения (1) с использованием HCl в диоксане. В одном из вариантов реализации взаимодействие на стадии 3 включает обработку соединения (3) с использованием 4 н. HCl в диоксане.

В одном из вариантов реализации способ синтеза необязательно включает перекристаллизацию дигидрохлоридной соли соединения (1).

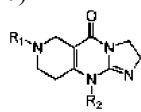
В одном из предпочтительных вариантов реализации способ синтеза, используемый для получения дигидрохлоридной соли соединения (1), такой как проиллюстрировано на следующей схеме 2:

Схема 2



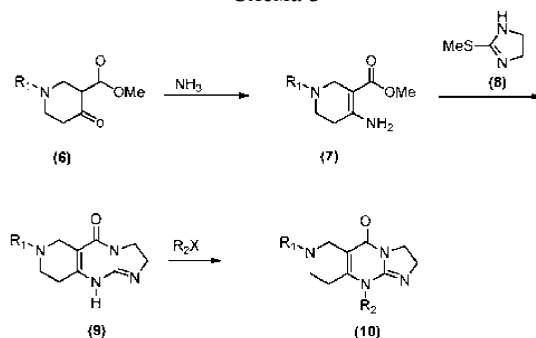
Производные и аналоги и соли соединения (1) и родственных соединений.

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложены аналоги и родственные соли соединения (1) и способы их получения. В одном из вариантов реализации соединения, родственные соединению (1), имеют структуру соединения (10)



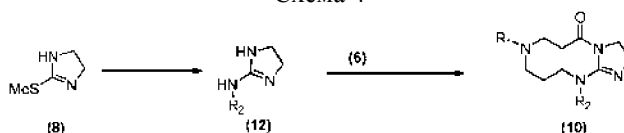
где R_1 и R_2 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканойл, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы. Как проиллюстрировано на схемах 3 и 4, соединение (10) можно синтезировать с использованием метил-1- R_1 -4-оксо-3-пиперидинкарбоксилата (6) в качестве исходного или путем взаимодействия соединения (12) с соединением (6).

Схема 3



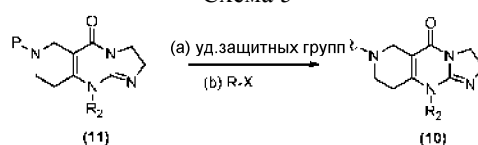
На схеме 3 проиллюстрирован способ синтеза соединения (10) с использованием соединения (6) в качестве исходного. В одном из вариантов реализации, как проиллюстрировано на схеме 3, соединение (6) превращали в метиловый эфир 4-амино-пиперидинкарбоновой кислоты (или метил-4-амино-1- R_1 -1,2,5,6-тетрагидро-3-пиперидинкарбоксилат) путем взаимодействия с аммиаком. В одном из вариантов реализации соединение (7) (или метиловый эфир 4-амино-3-пиперидинкарбоновой кислоты (7)) обрабатывали 2-(метилсульфан)-4,5-дигидро-1H-имидазолом (8) с получением соединения (9), из которого путем алкилирования с использованием R_2X , где R_2 такой, как определено выше, а X представляет собой галоген или эквивалентную уходящую группу, получали соединение (10) с различными заместителями R_2 .

Схема 4



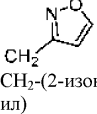
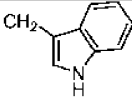
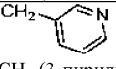
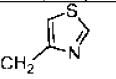
На схеме 4 проиллюстрирован способ синтеза соединения (10) с использованием соединения (6) и соединения (12) в качестве исходных. В одном из вариантов реализации, как проиллюстрировано на схеме 4, соединение (12) получают из соединения (8). В одном из вариантов реализации соединение (12) обрабатывали соединением (6) с получением соединения (10) с различными заместителями R_2 .

Схема 5

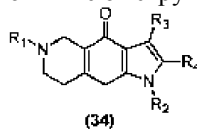


На схеме 5 проиллюстрирован способ синтеза соединения (10) с использованием соединения (11) в качестве исходного. В одном из вариантов реализации, как проиллюстрировано на схеме 5, сначала удаляли защиту в соединении (11), содержащем азотзащитную группу (P) при атоме азота в положении 7, а затем алкилировали с использованием R_1X , где R_1 такой, как определено выше, а X представляет собой галоген или эквивалентную уходящую группу, с получением соединения (10) с различными заместителями R_1 .

Примеры соединения (10).

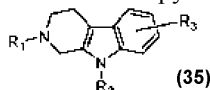
№	R_1	R_2	№	R_1	R_2
13	CH_2Ph	$CH_2-((2-CH_3)-Ph)$	25	CH_2Ph	$CH_2CH_2(морфолинил)$
14	CH_2Ph	H	26	H	$CH_2-((2-CH_3)-Ph)$
15	CH_2Ph	CH_3	27	CH_3	CH_2Ph
16	CH_2Ph	CH_2Ph	28	CH_2CH_2Ph	CH_2Ph
17	CH_2Ph	$CH_2-((2-Cl)-Ph)$	29	$CH_2-(2-изоксазол-3-ил)$	CH_2Ph
18	CH_2Ph	$CH_2-((2-изопропил)-Ph)$	30	$CH_2-(2-индол-3-ил)$	CH_2Ph
19	CH_2Ph	$CH_2-((4-CH_3)-Ph)$	31	$CH_2-(3-пиридил)$	CH_2Ph
20	CH_2Ph	 $CH_2-(2-изоксазол-3-ил)$	32	$CH_2-(1,3-тиазол-4-ил)$	CH_2Ph
21	CH_2Ph	 $CH_2-(2-индол-3-ил)$	33	$CH_2CH_2(морфолинил)$	CH_2Ph
22	CH_2Ph	 $CH_2-(3-пиридил)$			
23	CH_2Ph	 $CH_2-(1,3-тиазол-4-ил)$			
24	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph			

В одном из вариантов реализации аналоги имеют структуру соединения (34)



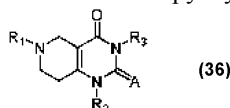
где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканойл, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы.

В одном из вариантов реализации аналоги имеют структуру соединения (35)



где R_1 , R_2 и R_3 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканойл, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы.

В одном из вариантов реализации аналоги имеют структуру соединения (36)



где R_1 , R_2 и R_3 независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, карбоксил, галогеналкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, аралкил, гидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, алкоксикарбонил, аралкокси, аралкилтио, алканойл, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, ацил и гетероциклические радикалы; и A представляет собой O или NH.

Следует понимать, что описание и конкретные примеры, приведенные ниже, приведены исключительно для иллюстрации и не ограничивают объем настоящего изобретения. В примерах 1 и 2 проиллю-

стрирован способ синтеза дигидрохлоридной соли соединения (1) с использованием соединения (1) в качестве исходного. В указанных примерах и в описании заявки дигидрохлоридную соль соединения (1) называют соединением (2). Следующие примеры иллюстрируют предложенные варианты реализации, и их не следует рассматривать как ограничивающие. Дополнительные соединения, отличные от тех, что описаны ниже, можно получать при помощи схем взаимодействий, описанных выше, или соответствующим образом измененных или модифицированных вариантов.

Пример 1. Синтез соединения (1).

В 2-л круглодонной колбе к перемешиваемым 800 мл насыщенного NaHCO_3 по частям добавляли соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв.). В полученную смесь добавляли н-бутанол (500 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем переносили в делительную воронку. Отделяли органическую фазу, содержащую соединение (4) и переносили в 2-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. К содержимому колбы добавляли соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв.) и п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 мол.%). Полученную смесь нагревали до температуры обратной конденсации в течение 6 ч. При необходимости воду из реакционной смеси удаляли в ловушку Дина-Старка. Температуру обратной конденсации увеличивали от 93 до 118°C. Прохождение взаимодействия отслеживали путем ВЭЖХ. Когда площадь пика ВЭЖХ для соединения (1) становилась постоянной со временем, взаимодействие останавливали.

Пример 2. Синтез соединения (1).

Не проводя выделение соединения (1), реакционную смесь, полученную в примере 1, промывали 500 мл воды и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл). Органическую фазу промывали водой (500 мл×2) и переносили в 3-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка. При перемешивании в реакционную смесь по каплям добавляли 1 н. раствор HCl в смеси диоксан-МТБЭ (4 н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв.; МТБЭ: 1200 мл) до прекращения осаждения при добавлении HCl в реакционную смесь. Реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации при 60-65°C в течение 2 ч. При необходимости воду удаляли в ловушку Дина-Старка. После охлаждения до комнатной температуры твердый осадок отфильтровывали через воронку из пористого стекла и промывали смесью н-бутанол-МТБЭ (1:2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл) соответственно. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 65°C в течение ночи (16 ч) с получением 200 г желтого твердого вещества.

В 2-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой и холодильником, добавляли полученное выше твердое вещество (200 г), затем этанол (1000 мл). Смесь нагревали до температуры обратной конденсации при 78°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали через воронку из пористого стекла и промывали этанолом (200 мл×3). Влажное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока содержание остаточного растворителя не начинало удовлетворять требуемым значениям. Получали 120 г соединения (2) в виде белого твердого вещества с 49% выходом, чистота по данным ВЭЖХ 99,7%.

Специалисты в данной области техники должны понимать, что в типовых вариантах реализации, показанных и описанных выше, можно проводить изменения, не выходя за рамки общей концепции изобретения. Таким образом, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено показанными и описанными типовыми вариантами реализации, но охватывает модификации, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, определенного формулой изобретения. Например, конкретные отличительные признаки типовых вариантов реализации могут являться частью заявленного изобретения, а могут и не являться, и отличительные признаки предложенных вариантов реализации можно объединять. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, формы единственного числа не ограничены одним элементом, но, напротив, их следует рассматривать как "по меньшей мере один".

Следует понимать, что, по меньшей мере, некоторые фигуры и фрагменты описания изобретения упрощены для того, чтобы подчеркнуть элементы, которые существенны для четкого понимания изобретения, при этом для ясности опущены другие элементы, которые, как будет понятно специалистам в данной области техники, также могут составлять часть изобретения. Тем не менее, так как указанные элементы хорошо известны в данной области техники и они необязательно поспособствовали бы лучшему пониманию изобретения, описание указанных элементов не приведено в настоящей заявке.

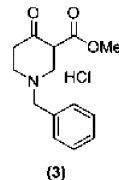
Кроме того, если способ не основан на определенном порядке стадий, приведенных в настоящей заявке, то конкретный указанный порядок стадий не следует рассматривать как ограничивающий формулу изобретения. Пункты формулы изобретения, относящиеся к способу согласно настоящему изобретению, не следует ограничивать реализацией стадий способа в указанном порядке, и специалистам в данной области техники будет очевидно, что стадии можно изменять, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патент и патенты, приведенные в настоящем описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки так же, как и в случае если бы было отдельно и кон-

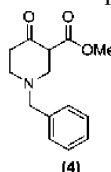
кретным образом указано, что содержание каждого документа включено посредством ссылки, и включены в настоящее описание во всей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

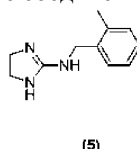
1. Способ получения дигидрохлоридной соли имидазо-пиридо-пиримидинона, который является противораковым средством, включающий следующие стадии:
стадия 1: нейтрализация N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидон гидрохлорида (соединение (3))



для образования N-бензил-3-карбометокси-4-пиперидона свободного основания (соединение (4))



стадия 2: взаимодействие соединения (4) с соединением (5)



для получения противоракового средства; и

стадия 3: образование дигидрохлоридной соли противоракового средства, образованного на стадии 2, где противораковое средство, полученное на стадии 2, представляет собой имидазо-пиридо-пиримидинон.

2. Способ по п.1, где

стадия 1 включает нейтрализацию соединения (3) неорганическим основанием, органическим основанием или где стадия 1 включает нейтрализацию соединения (3) в присутствии н-бутанола и/или этилацетата в присутствии NaHCO_3 и н-бутанола или в присутствии н-бутанола и триэтиламина (Et_3N), и/или

стадия 2 включает нагревание соединения (4) и соединения (5) в присутствии растворителя до температуры обратной конденсации, и/или

стадия 3 включает обработку противоракового средства, образованного на стадии 2, HCl в диоксане.

3. Способ по п.1, где

стадия 1 включает нейтрализацию соединения (3) в присутствии NaHCO_3 и н-бутанола или этилацетата;

стадия 2 включает нагревание соединения (4) и соединения (5) в присутствии н-бутанола до температуры обратной конденсации; и

стадия 3 включает обработку противоракового средства, полученного на стадии 2, HCl .

4. Способ по п.1, где стадия 3 включает обработку противоракового средства, образованного на стадии 2, 4 н. HCl в диоксане.

5. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию перекристаллизации дигидрохлоридной соли противоракового средства, образованного на стадии 3.

6. Способ по п.1, где стадии 1 и 2 включают следующие стадии:

добавляют соединение (3) (239,7 г, 0,845 моль, 1,6 экв.) по частям к перемешиваемым в 2-л круглодонной колбе 800 мл насыщенного NaHCO_3 ;

добавляют н-бутанол (500 мл) в полученную смесь, смесь перемешивают в течение 30 мин, а затем переносят в делительную воронку;

отделяют органическую фазу, содержащую соединение (4), и переносят в 2-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N_2 , термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка;

добавляют соединение (5) (100 г, 0,528 моль, 1 экв.) и п-толуолсульфонат пиридиния (PPTS) (6,63 г, 0,026 моль, 5 мол.%) к содержимому колбы;

полученную смесь нагревают до температуры обратной конденсации в течение 6 ч, удаляют при необходимости воду из реакционной смеси в ловушку Дина-Старка;

увеличивают температуру обратной конденсации от 93 до 118°C; и

отслеживают взаимодействие путем ВЭЖХ и останавливают реакцию, когда площадь пика ВЭЖХ для соединения (1) становилась постоянной со временем,
и где стадия 3 включает следующие стадии:

без выделения соединения (1) реакционную смесь промывают 500 мл воды и разбавляют метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) (800 мл);

промывают органическую фазу водой (500 мл×2) и переносят в 3-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N₂, термопарой, холодильником и ловушкой Дина-Старка;

при перемешивании в реакционную смесь по каплям добавляют 1н. раствор HCl в смеси диоксан-МТБЭ (4 н. HCl в диоксане: 300 мл, 1,2 моль, 2,27 экв.; МТБЭ: 1200 мл) до прекращения осаждения при добавлении HCl в реакционную смесь;

реакционную смесь нагревают до температуры обратной конденсации при 60-65°C в течение 2 ч;

удаляют воду в ловушку Дина-Старка при необходимости;

после охлаждения до комнатной температуры твердый осадок отфильтровывают через воронку из пористого стекла и промывают смесью н-бутанол-МТБЭ (1:2, 600 мл) и МТБЭ (600 мл) соответственно;

твердое вещество сушат в вакуумной печи при 65°C в течение ночи (16 ч) с получением 200 г желтого твердого вещества.

7. Способ по п.6, где дигидрохлоридную соль противоракового средства, образованную на стадии 3, дополнительно очищают следующим образом:

добавляют желтое твердое вещество в 2-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, подводом N₂, термопарой и холодильником и затем добавляют этанол (1000 мл);

нагревают смесь до температуры обратной конденсации при 78°C в течение 2 ч; охлаждают до комнатной температуры, фильтруют твердое вещество через воронку из пористого стекла и промывают его этанолом (200 мл×3); и

высушивают влажное твердое вещество в вакуумной печи при 85°C в течение 3 дней до тех пор, пока содержание остаточного растворителя не начинает удовлетворять требуемым значениям;

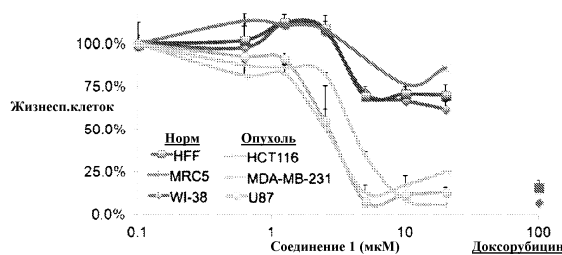
получают 120 г дигидрохлоридной соли имидазо-пиридо-пиримидинона в виде белого твердого вещества с 49% выходом, чистота по данным ВЭЖХ 99,7%.

8. Фармацевтическая композиция, включающая дигидрохлоридную соль, полученную способом по любому одному из пп.1-7, и фармацевтически приемлемый носитель.

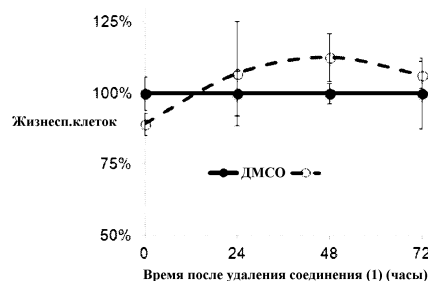
9. Фармацевтическая композиция по п.8, включающая дополнительное противораковое средство.

10. Применение дигидрохлоридной соли, полученной способом по любому одному из пп.1-7, для лечения рака.

11. Применение фармацевтической композиции по п.8 или 9 для лечения рака.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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