

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290919 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.28

(51) Int. Cl. A61K 31/192 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.14

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ SRC-КИНАЗЫ И ЛЕЧЕНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ СВЯЗАННЫХ С НЕЙ НАРУШЕНИЙ

(31) 62/901,540

(32) 2019.09.17

(33) US

(86) PCT/IB2020/058525

(87) WO 2021/053493 2021.03.25

(71) Заявитель:
ЭНЗИН БАЙОСАЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:

Чакраборти Ариндам, Банерджи

Абир, Гаджил Химаншу, Гхавте

Мругали, Атик Ренука, Лондхе

Харшита (IN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение охватывает соединения и композицию, которые ингибируют Src-киназу, и способы лечения или профилактики нарушений, связанных с ней. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение охватывает композиции и комбинации агентов, которые действуют синергически, ингибируя рост раковых клеток, и, в частности, указанные композиции и комбинации могут применяться для лечения рака.

A1

202290919

202290919

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573592EA/019

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ SRC-КИНАЗЫ И ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СВЯЗАННЫХ С НЕЙ НАРУШЕНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/901540, поданной 17 сентября 2019 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение охватывает соединения и композиции, которые ингибируют Src-киназу, и способы лечения или профилактики нарушений, связанных с ней. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение охватывает композиции и комбинации агентов, которые действуют синергически, ингибируя рост раковых клеток, и, в частности, указанные композиции и комбинации могут применяться для лечения рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Согласно оценке Национального института онкологии США в одних только Соединенных Штатах 1 из 3 человек в течение своей жизни сталкивается с онкологическим заболеванием. Широкое распространение этого заболевания подчеркивает необходимость совершенствования противораковых схем для лечения злокачественных новообразований.

Vernonia cinerea (семейство Астровые), которую также обычно называют сахадеви, - это вид, произрастающий в тропических регионах Азии и Африки. Эта ветвистая трава высотой от 15 до 90 см встречается по всей Индии. Различные части данного растения, такие как стебли, семена, листья, корни и цветы, упоминаются в древних текстах и в альтернативной медицине. В нескольких исследованиях азиатского субконтинента сообщалось об использовании сахадеви в качестве антигельминтного, антибактериального, противовирусного, противогрибкового, противовоспалительного, мочегонного и желудочного средства.

Фитохимический скрининг экстракта цельного растения выявил присутствие тритерпеновых соединений, таких как бета-амиринацетат, ацетат лупеола; стеролы, такие как бета-ситостерол, стигмастерол и альфа-спинастерол, и фенольные смолы. Недавно также была обнаружена противоопухолевая активность экстракта этого растения. Однако идентификация биологически активного (-ых) соединения (-й), ответственного (-ых) за противоопухолевую активность, была труднодостижимой.

Авторы данного изобретения идентифицировали активное соединение и определенные производные, ответственные за противоопухолевую активность, из первичного экстракта сахадеви, используя различные инструменты для экстракции и биоанализа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

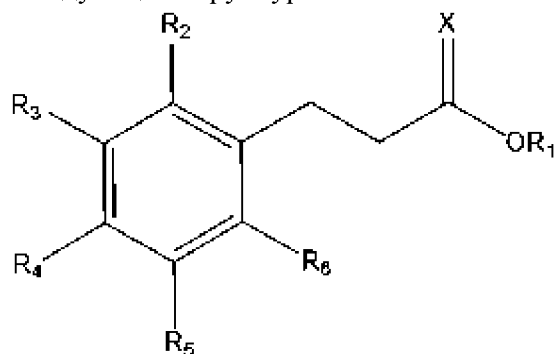
Данное изобретение в целом охватывает соединения, которые ингибируют

специфическую тирозинкиназу (т. е. Src-киназу), и композиции, содержащие такие соединения, а также комбинации таких композиций с известными противоопухолевыми лекарственными средствами для лечения и профилактики онкологических заболеваний.

В другом варианте осуществления данное изобретение охватывает способы применения указанных композиций, содержащих активные соединения или их производные и метаболиты, при любых патологических состояниях, связанных с активностью Src-тирозинкиназы или киназ семейства Src (SFK), например, но не ограничиваясь ими, при развитии, сохранении, прогрессировании и метастатическом распространении онкологических заболеваний.

В определенных вариантах осуществления указанное соединение и композиции эффективны против онкологических заболеваний человека и против опухолевых клеток, включая, но не ограничиваясь ими, клетки, связанные с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), острым лимфоцитарным лейкозом (ОЛЛ), раком молочной железы (например, трижды негативным, HER2+ и т. д.) и раком толстой кишки.

В одном варианте осуществления соединения согласно данному изобретению включают в себя соединения следующей структуры:



Формула I

где X представляет собой O или S;

R₁ представляет собой водород или замещенный либо незамещенный заместитель, включая, но не ограничиваясь ими, низший алкил, низший алкенил и низший алкинил, -(CH₂)_mR₇, (CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-низший алкил, -(CH₂)_m-O-низший алкенил, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-низший алкил, -(CH₂)_m-S-низший алкенил, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇

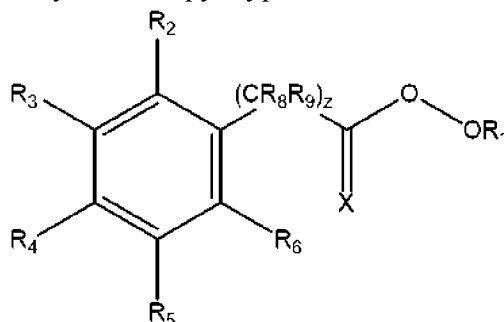
каждый из R₂-R₆ независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, амино-, нитро-, азидо-, сульфатную, сульфонатную, сульфонамидную группу, -(CH₂)_mR₇, (CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-низший алкил, -(CH₂)_m-O-низший алкенил, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, --(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-низший алкил, -(CH₂)_m-S-низший алкенил, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇

R₇ представляет собой, в каждом случае, водород, гидроксил или замещенный либо незамещенный алкил, алкенил, арил, аралкил, бензил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл; и

где в каждом случае m независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9, и в каждом случае n независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9;

или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, клатрат, энантиомер, диастереомер, рацемат или смесь стереоизомеров.

В другом варианте осуществления соединения согласно данному изобретению включают в себя соединения следующей структуры:



Формула II

где X представляет собой O или S ;

R_1 представляет собой водород или замещенный либо незамещенный заместитель, включая, но не ограничиваясь ими, низший алкил, низший алкенил и низший алкинил, $-(CH_2)_mR_7$, $(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$

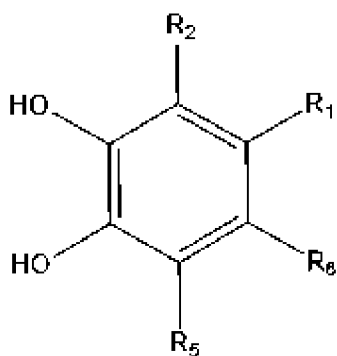
каждый из R_2-R_6 независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, amino-, нитро-, азидо-, сульфатную, сульфонатную, сульфонамидную группу, $-(CH_2)_mR_7$, $(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$

каждый из R_7 , R_8 и R_9 в каждом случае независимо представляет собой водород, гидроксил или замещенный либо незамещенный алкил, алкенил, арил, аралкил, бензил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл; и

где в каждом случае m и n отдельно и независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9, и в каждом случае z независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9;

или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, клатрат, энантиомер, диастереомер, рацемат или смесь стереоизомеров.

В другом варианте осуществления соединения согласно данному изобретению включают в себя соединения следующей структуры:



Формула III

R_1 представляет собой водород или замещенный либо незамещенный заместитель, включая, но не ограничиваясь ими, низший алкил, низший алкенил и низший алкинил, $-(CH_2)_mR_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m(=X)XR_7$, $-(CH_2)_m(=X)R_7$, $-(CH_2)_m-X$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-X$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-XR_7$

где X представляет собой O или S ;

каждый из R_2 , R_5 и R_6 независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, амино-, нитро-, азидо-, сульфатную, сульфонатную, сульфонамидную группу, $-(CH_2)_mR_7$, $(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$

R_7 в каждом случае представляет собой водород, гидроксил или замещенный либо незамещенный алкил, ацил, алкенил, арил, аралкил, бензил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл; и

где в каждом случае m независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9, и в каждом случае n независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9;

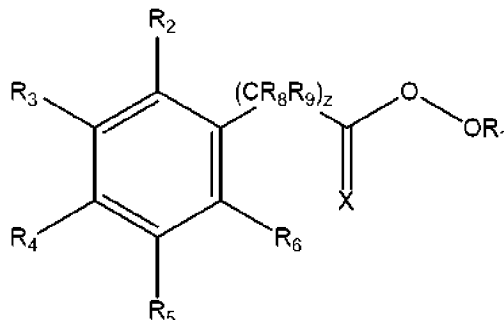
или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, клатрат, энантиомер, диастереомер, рацемат или смесь стереоизомеров.

В определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой прямую цепь или разветвленный алкил, имеющие шесть или меньшее число атомов углерода (например, C_1 - C_6 для прямой цепи, C_3 - C_6 для разветвленной цепи), а в другом варианте осуществления прямая цепь или разветвленный алкил имеют четыре или меньшее число атомов углерода.

Данное изобретение относится к способу лечения или профилактики онкологического заболевания путем введения композиции, содержащей соединение формулы (I), (II) или (III), его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват, субъекту, нуждающемуся в этом, при этом введение композиции согласно данному изобретению или ее фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита, полиморфа или сольвата приводит к одному или большему числу из следующего: предотвращению пролиферации раковых клеток путем накопления клеток в одной или большем числе фаз клеточного цикла (например, $G1$, $G1/S$, $G2/M$), или индукции старения клеток, или стимулированию дифференцировки опухолевых клеток;

стимулированию гибели раковых клеток посредством цитотоксичности, некроза или апоптоза, без гибели значительного количества нормальных клеток, противоопухолевой активности у животных с терапевтическим индексом, составляющим не меньше чем 2. При употреблении в контексте данного документа «терапевтический индекс» представляет собой максимально переносимую дозу, деленную на эффективную дозу.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение охватывает способы модуляции Src-киназы, включающие в себя введение следующей структуры:



Формула II

где X представляет собой O или S;

R₁ представляет собой водород или замещенный либо незамещенный заместитель, включая, но не ограничиваясь ими, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, -(CH₂)_mR₇, (CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-низший алкил, -(CH₂)_m-O-низший алкенил, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-низший алкил, -(CH₂)_m-S-низший алкенил, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇

каждый из R₂-R₆ независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, amino-, нитро-, азидо-, сульфатную, сульфонатную, сульфонамидную группу, -(CH₂)_mR₇, (CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-низший алкил, -(CH₂)_m-O-низший алкенил, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-низший алкил, -(CH₂)_m-S-низший алкенил, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇

каждый из R₇, R₈ и R₉ в каждом случае независимо представляет собой водород, гидроксил или замещенный либо незамещенный алкил, алкенил, арил, аралкил, бензил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл; и

где в каждом случае m и n отдельно и независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9, и в каждом случае z независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9;

или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, клатрата, энантиомера, диастереомера, рацемата или смеси стереоизомеров.

В определенных вариантах осуществления каждый из R₃ и R₄ представляет собой -OH.

В определенных вариантах осуществления каждый из R₂ и R₃ представляет собой -OH.

В определенных вариантах осуществления z представляет собой 2 и каждый из R₈ и R₉ представляет собой -H.

В определенных вариантах осуществления z представляет собой 2; каждый из R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 и R_9 представляет собой -H; и каждый из R_3 и R_4 представляет собой -OH.

В определенных вариантах осуществления X представляет собой O.

В определенных вариантах осуществления

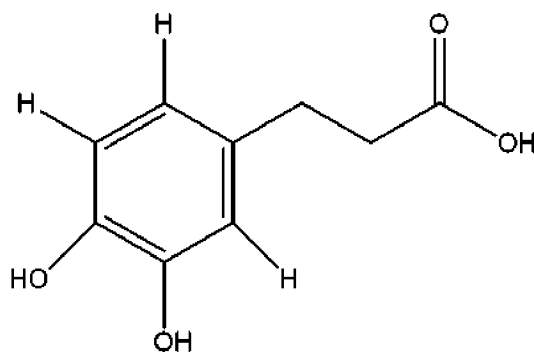
каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_8 и R_9 представляет собой -H;

каждый из R_4 и R_5 представляет собой -OH;

X представляет собой O; и

Z представляет собой 2.

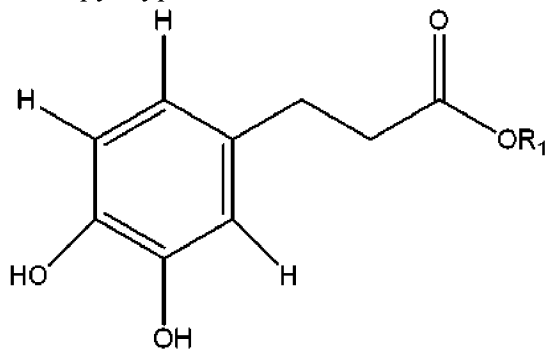
В определенных вариантах осуществления соединение формулы II имеет следующую структуру:



Иллюстративное соединение E05

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, клатрат, энантиомер, диастереомер, рацемат или смесь стереоизомеров.

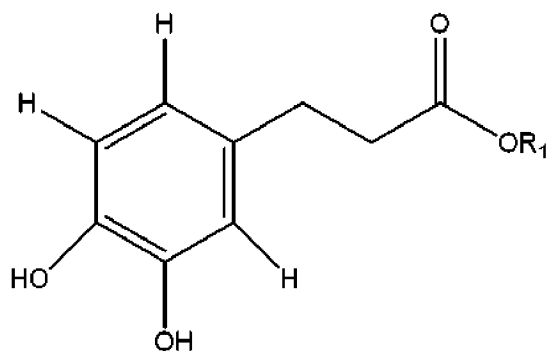
В определенных вариантах осуществления соединение формулы II представляет собой пролекарство следующей структуры:



Формула IV

где R_1 содержит сложные эфиры, включая сложные этиловые эфиры, сложные эфиры морфолиноэтанола, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и производные бензоата; карбаматы, включая N,N-диметиламинокарбонил гидроксифункциональных групп, и N-ацильные производные.

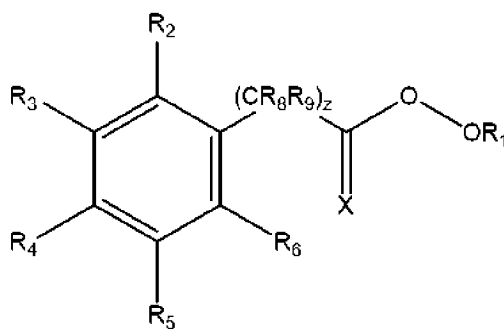
Данное изобретение также охватывает пролекарства формулы:



Формула IV

где R_1 содержит сложные эфиры, включая сложные алкиловые эфиры, сложные эфиры морфолиноэтанола, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и производные бензоата; карбаматы, включая N,N-диметиламинокарбонил гидроксифункциональных групп, и N-ацильные производные.

В других вариантах осуществления данное изобретение охватывает способы лечения онкологического заболевания, включая хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), рак молочной железы и рак толстой кишки, способы, включающие в себя введение следующей структуры:



Формула II

где X представляет собой O или S;

R_1 представляет собой водород или замещенный либо незамещенный заместитель, включая, но не ограничиваясь ими, низший алкил, низший алкенил и низший алкинил, $-(CH_2)_mR_7$, $(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$

каждый из R_2-R_6 независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, amino-, нитро-, азидо-, сульфатную, сульфонатную, сульфонамидную группу, $-(CH_2)_mR_7$, $(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкил, $-(CH_2)_m-O$ -низший алкенил, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -низший алкил, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$

каждый из R_7 , R_8 и R_9 в каждом случае независимо представляет собой водород, гидроксил или замещенный либо незамещенный алкил, алкенил, арил, аралкил, бензил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл; и

где в каждом случае m и n отдельно и независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9, и в каждом случае z независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9;

или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, клатрата, энантиомера, диастереомера, рацемата или смеси стереоизомеров.

В определенных вариантах осуществления каждый из R_3 и R_4 представляет собой -ОН.

В определенных вариантах осуществления каждый из R_2 и R_3 представляет собой -ОН.

В определенных вариантах осуществления z представляет собой 2 и каждый из R_8 и R_9 представляет собой -Н.

В определенных вариантах осуществления z представляет собой 2; каждый из R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 и R_9 представляет собой -Н; и каждый из R_3 и R_4 представляет собой -ОН.

В определенных вариантах осуществления X представляет собой О.

В определенных вариантах осуществления

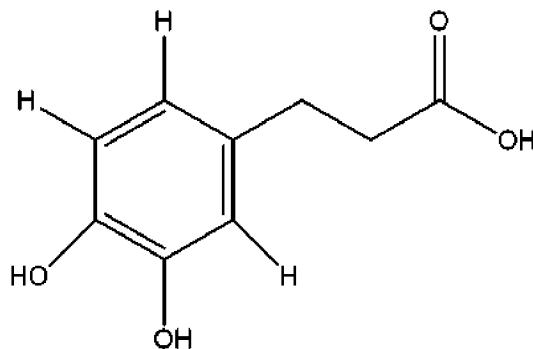
каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_8 и R_9 представляет собой -Н;

каждый из R_4 и R_5 представляет собой -ОН;

X представляет собой О; и

Z представляет собой 2.

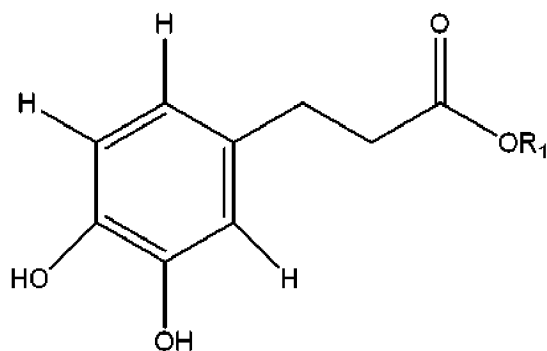
В определенных вариантах осуществления соединение формулы II имеет следующую структуру:



Иллюстративное соединение E05

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, клатрат, энантиомер, диастереомер, рацемат или смесь стереоизомеров.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы II представляет собой пролекарство следующей структуры:



Формула IV

где R1 содержит сложные эфиры, включая сложные этиловые эфиры, сложные эфиры морфолиноэтанола, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и производные бензоата; карбаматы, включая N,N-диметиламинокарбонил гидроксифункциональных групп, и N-ацильные производные.

В определенных вариантах осуществления данное изобретение дополнительно охватывает введение одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов, включающих в себя противоопухолевые агенты или химиотерапевтические агенты.

Специалист в данной области техники может обратиться к общенаучной литературе в отношении подробного описания известных методик, обсуждаемых в данном документе, или эквивалентных методик. Указанная литература включает в себя Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3.sup.th edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 18.sup.th edition (1990). На указанную литературу, разумеется, можно ссылаться при осуществлении или применении аспекта данного изобретения.

В данном изобретении представлены эффективные терапевтические способы для модуляции опухолевого образования или метастазирования, в которых применяется комбинация агентов. Способы согласно данному изобретению обеспечивают такие преимущества, как более высокая общая эффективность, например, в достижении синергизма или избежании антагонизма, и позволяют, если это желательно, снизить количество одного или большего числа отдельных применяемых агентов с сопутствующим снижением побочных эффектов. Кроме того, в тех случаях, когда подлежащая лечению опухоль не является оптимально чувствительной к данному противоопухолевому агенту, применение представленных способов комбинированной терапии может, тем не менее, обеспечить эффективное лечение.

При употреблении в контексте данного документа фраза «эффективное количество» соединения или фармацевтической композиции относится к количеству,

достаточному для модуляции опухолевого образования или метастазирования у животного, в частности, у человека, включая, но не ограничиваясь ими, уменьшение опухолевого образования или его размера, или предотвращение роста опухолевого образования у животного, у которого отсутствует какое-либо опухолевое образование до введения, т. е. профилактическое введение.

При употреблении в контексте данного документа термины «опухоль», «опухолевое образование» или «опухолевая ткань» могут употребляться взаимозаменяемо и относятся к аномальному разрастанию ткани, возникающему в результате неконтролируемого прогрессирующего размножения клеток и не выполняющему никакой физиологической функции. Солидная опухоль может быть злокачественной, например, склонной к метастазированию и опасной для жизни, или доброкачественной. Примеры солидных опухолей, которые можно лечить или предотвращать согласно способу данного изобретения, включают в себя саркомы и карциномы, такие как, но не ограничиваясь ими: фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, метастазы в печени, карцинома желчных протоков, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, карцинома щитовидной железы, такая как анапластический рак щитовидной железы, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, карцинома легкого, такая как мелкоклеточная карцинома легкого и немелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитомы, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиомы, меланомы, нейробластома и ретинобластома.

Более того, опухоли, включающие в себя диспролиферативные изменения (такие как метаплазии и дисплазии), можно лечить или предотвращать с помощью фармацевтической композиции или способа согласно данному изобретению в эпителиальных тканях, таких как ткани шейки матки, толстой кишки, пищевода и легкого. Таким образом, данное изобретение обеспечивает лечение патологических состояний, для которых известно или предполагается предшествующее прогрессирование до неоплазии или рака, в частности, когда произошел неопластический рост клеток, включающий в себя гиперплазию, метаплазию или, в частности, дисплазию (обзор таких аномальных условий роста см. в работе Robbins and Angell, 1976, Basic Pathology, 2d Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 68-79). Гиперплазия - это форма контролируемой клеточной пролиферации, включающая в себя увеличение числа клеток в ткани или органе без существенных

изменений структуры или функции. Например, гиперплазия эндометрия часто предшествует раку эндометрия. Метаплазия - это форма контролируемого роста клеток, при которой один тип взрослой или полностью дифференцированной клетки заменяется другим типом взрослой клетки. Метаплазия может возникать в клетках эпителия или соединительной ткани. Атипичная метаплазия включает в себя несколько беспорядочный метапластический эпителий. Дисплазия часто является предвестником рака и обнаруживается главным образом в эпителии; это наиболее беспорядочная форма не неопластического роста клеток, сопровождающаяся потерей однородности отдельных клеток и архитектурной ориентации клеток. Диспластические клетки часто имеют аномально большие, глубоко окрашенные ядра, и проявляют плеоморфизм. Дисплазия, как правило, возникает там, где существует хроническое раздражение или воспаление, и часто встречается в шейке матки, дыхательных путях, полости рта и желчном пузыре. Обзор таких нарушений см. в работе Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia.

Данное изобретение охватывает лечение и/или профилактику различных типов лейкоза. Лейкоз - это рак ранних кроветворных клеток. Чаще всего лейкоз - это рак лейкоцитов, но некоторые лейкозы начинаются в других типах клеток крови. Существует несколько типов лейкоза, которые делятся главным образом в зависимости от того, является ли лейкоз острым (быстрорастущим) или хроническим (медленно растущим), и начинается ли он в миелоидных клетках или в лимфоидных клетках. Различные типы лейкоза имеют разные варианты лечения и прогноза. Острый лимфоцитарный (или лимфобластный) лейкоз иногда называют ОЛЛ. Он начинается в костном мозге, где образуются клетки крови. Он чаще встречается у детей, чем у взрослых. Острый миелоидный лейкоз также называют острым миелоцитарным лейкозом, острым миелогенным лейкозом, острым гранулоцитарным лейкозом, острым нелимфоцитарным лейкозом или иногда просто ОМЛ. Чаще всего он встречается у пожилых людей. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) - это тип рака, который начинается в подтипе лейкоцитов (называемом лимфоцитами) в костном мозге. ХЛЛ главным образом поражает пожилых людей и составляет около трети всех лейкозов. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) также известен как хронический миелогенный лейкоз. Это тип рака, который начинается в кроветворных клетках костного мозга и проникает в кровь. Около 15% лейкозов у взрослых - это ХМЛ. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) - это тип рака, который начинается в кроветворных клетках костного мозга и проникает в кровь. Он затрагивает в основном пожилых людей.

Указанные способы могут, например, осуществляться с использованием одной фармацевтической композиции, содержащей как ингибитор *Aur-A*, так и ингибитор *Src* (дазатиниб) (когда введение должно быть одновременным), или с использованием двух или большего числа фармацевтических композиций, отдельно содержащих ингибитор *Src* и дазатиниб (когда введение должно быть одновременным или последовательным). Фраза «фармацевтически приемлемое (-ая, -ый, -ые)» относится к молекулярным соединениям и

композициям, которые физиологически переносимы и, предпочтительно, не вызывают аллергической или аналогичной нежелательной реакции, такой как расстройство желудка, головокружение и т. п., при введении человеку.

Фармацевтическую композицию согласно данному изобретению можно вводить любым подходящим путем, например, путем инъекции, путем перорального, легочного, назального или других форм введения. В общем случае, фармацевтические композиции, которые предполагаются как входящие в объем данного изобретения, содержат, среди прочего, фармацевтически приемлемые разбавители, консерванты, солюбилизаторы, эмульгаторы, адъюванты и/или носители. Такие композиции могут содержать разбавители с различным содержанием буфера (например, трис-HCl, ацетат, фосфат), различными pH и ионной силой; добавки, такие как детергенты и солюбилизующие агенты (например, твин 80, полисорбат 80), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, натрий метабисульфит), консерванты (например, тимеросал, бензиловый спирт) и наполнители (например, лактозу, маннит); включение указанного материала в препаративные формы в виде частиц полимерных соединений, таких как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и т. д., или в липосомы. Такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса *in vivo* компонентов фармацевтической композиции согласно данному изобретению. См., например, работу Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042), 1435-1712, которая включена в данный документ посредством ссылки. Фармацевтическая композиция согласно данному изобретению может быть приготовлена, например, в жидкой форме, или может пребывать в виде высушенного порошка, например, в лиофилизированной форме. Конкретные способы введения таких композиций описаны ниже.

Данное изобретение направлено на способы модуляции опухолевого образования и метастазирования, включающие в себя введение ингибитора Aur-A, такого как перечисленные выше, и по меньшей мере одного ингибитора Src, предпочтительно - дазатиниба. Агенты согласно данному изобретению могут вводиться отдельно (например, составляться и вводиться отдельно) или в комбинации в виде фармацевтической композиции согласно данному изобретению. Введение может быть достигнуто любым подходящим путем, таким как парентеральный, трансмукозальный, например, перорально, назально, ректально или трансдермально. Предпочтительно, введение является парентеральным, например, посредством внутривенной инъекции. Альтернативные способы введения также включают в себя, но не ограничиваются ими, внутриартериальное, внутримышечное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение, или введение путем инъекции в опухоль (-и), подлежащую (-ие) лечению, или в ткани, окружающие опухоль (-и).

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно данному изобретению может доставляться посредством системы контролируемого высвобождения, например, путем применения внутривенной инфузии, имплантируемой

осмотической помпы, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В определенном варианте осуществления может использоваться помпа [см. Langer, выше; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)]. В другом варианте осуществления могут использоваться полимерные материалы [см. Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Press: Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley: New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983); см. также Levy et al., Science 228: 190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25: 351 (1989); Howard et al., J. Neurosurg. 71: 105 (1989)]. В еще одном варианте осуществления система контролируемого высвобождения может размещаться в непосредственной близости к целевым тканям животного, что требует лишь части системной дозы [см., например, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, выше, vol. 2, pp. 115-138 (1984)]. В частности, устройство контролируемого высвобождения может вводиться животному в непосредственной близости от участка нарушенной иммунной активации или опухоли. Другие системы контролируемого высвобождения описаны в обзоре Langer [Science 249: 1527-1533 (1990)].

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 представлен иллюстративный вариант осуществления хроматографического профиля фракций, идентифицированных на начальной стадии захвата.

На фиг. 2 представлен иллюстративный вариант осуществления хроматографического профиля фракций, идентифицированных на промежуточной стадии.

На фиг. 3 представлен иллюстративный вариант осуществления хроматографического профиля фракций, идентифицированных на стадии тонкой очистки.

На фиг. 4 представлен иллюстративный вариант осуществления хроматографического профиля фракций, идентифицированных на стадии обессоливания.

На фиг. 5 представлен иллюстративный вариант осуществления протонного (^1H) ЯМР-профиля очищенного соединения E05.

На фиг. 6 представлен иллюстративный вариант осуществления углеродного (^{13}C) ЯМР-профиля очищенного соединения E05.

На фиг. 7 представлен иллюстративный вариант осуществления профиля неискаженного усиления переносом поляризации (НУПП, англ. «DEPT») для очищенного соединения E05.

На фиг. 8 представлен иллюстративный вариант осуществления инфракрасного (ИК) профиля очищенного соединения E05.

На фиг. 9a представлен иллюстративный вариант осуществления спектров жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС, англ. «LC-MS») для очищенного соединения E05.

На фиг. 9b представлен иллюстративный вариант осуществления спектров МС для

очищенного соединения E05.

На фиг. 10 представлен иллюстративный вариант осуществления вида ORTEP для соединения E05 (3-(3,4-дигидроксифенил)-пропановой кислоты), показывающий схему нумерации атомов; эллипсоиды смещения изображены с вероятностью 50%, а атомы H показаны в виде малых сфер с произвольными радиусами.

На фиг. 11 представлен иллюстративный вариант осуществления водорастворимой фракции сахадеви, индуцирующей антипролиферативную активность в различных клеточных линиях

На фиг. 12 представлен иллюстративный вариант осуществления антипролиферативной активности чистого соединения (E05) в клеточной линии рака толстой кишки - HCT116. При воздействии чистым соединением можно наблюдать дозозависимый ответ

На фиг. 13 представлен иллюстративный вариант осуществления антипролиферативной активности чистого соединения (E05) в клетках рака молочной железы - BT-474. При воздействии чистым соединением можно наблюдать дозозависимый ответ

На фиг. 14 представлен иллюстративный вариант осуществления сравнения значений IC_{50} для синтетического E05 и босутиниба - ингибитора SRC-киназы - в клетках F-36E

На фиг. 15 представлен иллюстративный вариант осуществления значения IC_{50} для синтетического E05 в клеточной линии трижды негативного рака молочной железы - MDA-MB-468

На фиг. 16 представлен иллюстративный вариант осуществления сравнения антипролиферативной активности синтетического E05 и лапатиниба в клеточной линии трижды негативного рака молочной железы - MDA-MB-468

На фиг. 17 представлен иллюстративный вариант осуществления эффективности иллюстративного соединения E05 в мышинной модели ксенотрансплантата трижды негативного рака молочной железы.

На фиг. 18 представлен иллюстративный вариант осуществления профиля средней концентрации малых молекул в плазме крови с течением времени после перорального введения через зонд дозы препарата малых молекул у самцов крыс Спраг - Доули (доза: 10 мг/кг; G3)

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

При употреблении в контексте данного документа термин «циклоалкил» относится к необязательно замещенной насыщенной или ненасыщенной неароматической углеводородной моно- или поликольцевой (например, слитым, мостиковым или спиро-кольцам) системе, имеющей от 3 до 30 атомов углерода (например, C_3 - C_{10}). Примеры циклоалкила включают в себя, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и адамантил. Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или

ненасыщенной неароматической 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (слитые, мостиковые или спиро-кольца) или 11-14-членной трициклической кольцевой системе (слитые, мостиковые или спиро-кольца), имеющей один или большее число гетероатомов (таких как O, N, S или Se), если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя, но не ограничиваются ими, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тьетанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дизазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дизаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил и т. п.

Термин «необязательно замещенный алкил» относится к незамещенному алкилу или алкилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или большее число атомов водорода на одном или большем числе углеродов углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать в себя, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси-, арилкарбонилокси-, алкоксикарбонилокси-, арилоксикарбонилоксигруппу, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато-, фосфинато-, аминогруппу (включая алкиламино-, диалкиламино-, ариламино-, диариламино- и алкилариламино-), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламино-, арилкарбониламино-, карбамоил и уреидо-), амидино-, иминогруппу, сульфгидрильную, алкилтио-, арилтиогруппу, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато-, сульфоамид-, сульфонамидо-, нитро-, трифторметил-, циано-, азидогруппу, гетероцикл, алкиларил, или ароматический либо гетероароматический фрагмент.

«Арилалкильный» или «аралкильный» фрагмент представляет собой алкил, замещенный арилом (например, фенилметил (бензил)). «Алкиларильный» фрагмент представляет собой арил, замещенный алкилом (например, метилфенил).

«Алкенил» включает в себя ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможным заменам с описанными выше алкилами, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает в себя алкенильные группы с прямой цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и алкенильные группы с разветвленной цепью. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью имеет шесть или меньшее число атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин «C₂-C₆» включает в себя алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает в себя алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Термин «необязательно замещенный алкенил» относится к незамещенному алкенилу или алкенилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или большее число атомов водорода на одном или большем числе атомов углерода углеводородной основы. Такие заместители могут включать в себя, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси-, арилкарбонилокси-, алкоксикарбонилокси-, арилоксикарбонилоксигруппу, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато-, фосфинато-, аминоксигруппу (включая алкиламино-, диалкиламино-, ариламино-, диариламино- и алкилариламино-), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламино-, арилкарбониламино-, карбамоил и уреидо-), амидино-, иминогруппу, сульфгидрильную, алкилтио-, арилтиогруппу, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато-, сульфоамидо-, сульфонамидо-, нитро-, трифторметил-, цианогруппу, гетероцикл, алкиларил, или ароматический либо гетероароматический фрагмент.

«Алкинил» включает в себя ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможным заменам с описанными выше алкилами, но которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает в себя алкинильные группы с прямой цепью (например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонил, децил) и алкинильные группы с разветвленной цепью. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа с неразветвленной или разветвленной цепью имеет шесть или меньшее число атомов углерода в своей основной цепи (например, C₂-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин «C₂-C₆» включает в себя алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C₃-C₆» включает в себя алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. Термин «необязательно замещенный алкинил» относится к незамещенному алкинилу или алкинилу, имеющему обозначенные заместители, замещающие один или большее число атомов водорода на одном или большем числе атомов углерода углеводородной основы. Такие заместители могут включать в себя, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси-, арилкарбонилокси-, алкоксикарбонилокси-, арилоксикарбонилоксигруппу, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато-, фосфинато-, аминоксигруппу (включая алкиламино-, диалкиламино-, ариламино-, диариламино- и алкилариламино-), ациламиногруппу (включая алкилкарбониламино-, арилкарбониламино-, карбамоил и уреидо-), амидино-, иминогруппу, сульфгидрильную, алкилтио-, арилтиогруппу, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато-, сульфоамидо-, сульфонамидо-, нитро-, трифторметил-, циано-, азидогруппу, гетероцикл, алкиларил, или ароматический либо гетероароматический фрагмент.

Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают в себя как

незамещенные фрагменты, так и фрагменты, имеющие один или большее число из указанных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает в себя те, которые замещены одной или большим числом алкильных групп, такие как 2,2,6,6-тетраметил-пиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

«Арил» включает в себя группы с ароматичностью, включая «сопряженные» или полициклические системы, по меньшей мере, с одним ароматическим кольцом и не содержащие гетероатома в кольцевой структуре. Примеры включают в себя фенил, бензил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил и т. д.

«Гетероарильные» группы представляют собой арильные группы, как определено выше, но отличающиеся наличием от одного до четырех гетероатомов в кольцевой структуре, и могут также называться «арильными гетероциклами» или «гетероароматическими соединениями». При употреблении в контексте данного документа термин «гетероарил» предназначен для включения стабильного 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членного бициклического ароматического гетероциклического кольца, которое состоит из атомов углерода и одного или большего числа гетероатомов, например, 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5, или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, как определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т. е. N.fwdarw.O и S(O).sub.p, где p=1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не больше чем 1. Примеры гетероарильных групп включают в себя пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и т. п.

Кроме того, термины «арил» и «гетероарил» включают в себя полициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, метилendiоксифенил, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин, индолизин.

В случае полициклических ароматических колец только одно из колец должно быть ароматическим (например, 2,3-дигидроиндол), хотя все кольца могут быть ароматическими (например, хинолин). Второе кольцо также может быть слитым или мостиковым.

Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено в одном или большем числе положений кольца (например, по месту образующего кольцо углерода или гетероатома, такого как N) такими заместителями, как описано выше, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксилом, алкокси-, алкилкарбонилокси-, арилкарбонилокси-, алкоксикарбонилокси-, арилоксикарбонилоксигруппой, карбоксилатом, алкилкарбонилом, алкиламинокарбонилом, аралкиламинокарбонилом, алкениламинокарбонилом,

алкилкарбонилем, арилкарбонилем, аралкилкарбонилем, алкенилкарбонилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкилтиокарбонилем, фосфатом, фосфонато-, фосфинато-, amino- (включая алкиламино-, диалкиламино-, ариламино-, диариламино- и алкилариламиногруппой), ациламино- (включая алкилкарбониламино-, арилкарбониламино-, карбамоил- и уреидогруппой), амидино-, иминогруппой, сульфгидрильной группой, алкилтио-, арилтиогруппой, тиокарбоксиламом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфонато-, сульфоамонил-, сульфонамидо-, нитро-, трифторметил-, циано-, азидогруппой, гетероциклилом, алкиларилом, или ароматическим либо гетероароматическим фрагментом. Арильные и гетероарильные группы также могут быть слитыми или мостиковыми с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием полициклической системы (например, тетралин, метилendioксифенил).

При употреблении в контексте данного документа термин «карбоцикл» или «карбоциклическое кольцо» предназначен как включающий в себя любое стабильное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, имеющее указанное количество атомов углерода, любое из которых может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Карбоцикл включает в себя циклоалкил и арил. Например, карбоцикл C.sub.3-C.sub.14 предназначен как включающий в себя моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, имеющее 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода. Примеры карбоциклов включают в себя, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил. Мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла, включая, например, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан и [2.2.2]бициклооктан. Мостиковое кольцо возникает, когда один или большее число атомов углерода соединяют два несмежных атома углерода. В одном варианте осуществления мостик между кольцами состоит из одного или двух атомов углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать в мостике. Также включены слитые (например, нафтил, тетрагидронафтил) и спиро-кольца.

При употреблении в контексте данного изобретения термин «гетероцикл» или «гетероциклическая группа» включает в себя любую кольцевую структуру (насыщенную, ненасыщенную или ароматическую), которая содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом (например, N, O или S). Гетероцикл включает в себя гетероциклоалкил и гетероарил. Примеры гетероциклов включают в себя, но не ограничиваются ими, морфолин, пирролидин, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, оксетан, пиран, тетрагидропиран, азетидин и тетрагидрофуран. Примеры гетероциклических групп включают в себя, но не ограничиваются ими, акридинил, азоксинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил,

бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантилил.

Когда любая переменная (например, R₂) встречается больше чем один раз в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 фрагментами R.sub.1, то указанная группа может быть необязательно заменена фрагментами R.sub.1 в количестве до двух, и R.sub.1 в каждом случае выбирается независимо от определения R.sub.1. Также допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Термин «гидрокси-» или «гидроксил» включает в себя группы с -ОН.

При употреблении в контексте данного документа термин «галог» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термин «пергалогенированный» обычно относится к фрагменту, в котором все атомы водорода заменены атомами галогена. Термин «галоалкил» или «галоалкоксил» относится к алкилу или алкоксилу, замещенному одним или большим числом атомов галогена.

Термин «карбонил» включает в себя соединения и фрагменты, которые содержат углерод, соединенный двойной связью с атомом кислорода. Примеры фрагментов, содержащих карбонил, включают в себя, но не ограничиваются ими, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амиды, сложные эфиры, ангидриды и т. д.

Термин «карбоксил» относится к --COOH или его алкиловому эфиру C₁-C₆.

«Ацил» включает в себя фрагменты, которые содержат ацильный радикал (R--

C(O)--) или карбонильную группу. «Замещенный ацил» включает в себя ацильные группы, в которых один или большее число атомов водорода заменены, например, алкильными группами, алкинильными группами, галогеном, гидроксильной, алкилкарбонил-, арилкарбонил-, алкоксикарбонил-, арилоксикарбонил-, карбоксилатом, алкилкарбонил-, арилкарбонил-, алкоксикарбонил-, аминокарбонил-, алкиламинокарбонил-, диалкиламинокарбонил-, алкилтиокарбонил-, алкоксил-, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, амино- (включая алкиламино-, диалкиламино-, ариламино-, диариламино- и алкилариламиногруппой), ациламино- (включая алкилкарбониламино-, арилкарбониламино-, карбамоил- и уреидогруппой), амидино-, имино-, сульфгидрильной группой, алкилтио-, арилтиогруппой, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинил-, сульфонатом, сульфоамидом, сульфонамидом, нитро-, трифторметил-, циано-, азидогруппой, гетероциклом, алкиларил-, или ароматическим либо гетероароматическим фрагментом. Термин «алкокси» или «алкоксил» включает в себя замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксильных групп или алкоксильных радикалов включают в себя, но не ограничиваются ими, метокси-, этокси-, изопропилокси-, пропокси-, буюкси- и пентоксигруппы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают в себя галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут замещаться такими группами, как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонил-, арилкарбонил-, алкоксикарбонил-, арилоксикарбонил-, карбоксилат, алкилкарбонил-, арилкарбонил-, алкоксикарбонил-, аминокарбонил-, алкиламинокарбонил-, диалкиламинокарбонил-, алкилтиокарбонил-, алкоксил-, фосфат, фосфонатом, фосфинатом, аминогруппой (включая алкиламино-, диалкиламино-, ариламино-, диариламино- и алкилариламино-), ациламиногруппой (включая алкилкарбониламино-, арилкарбониламино-, карбамоил и уреидо-), амидино-, иминогруппой, сульфгидрильную, алкилтио-, арилтиогруппой, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил-, сульфонатом, сульфоамидом, сульфонамидом, нитро-, трифторметил-, циано-, азидогруппой, гетероциклом, алкиларил-, или ароматическим либо гетероароматическим фрагментом. Примеры галогензамещенных алкоксигрупп включают в себя, но не ограничиваются ими, фторметокси-, дифторметокси-, трифторметокси-, хлорметокси-, дихлорметокси- и трихлорметокси-.

Термин «эфир» или «алкокси» включает в себя соединения или фрагменты, которые содержат кислород, связанный с двумя атомами углерода или гетероатомами. Например, данный термин включает в себя «алкоксиалкил», который относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, ковалентно связанной с атомом кислорода, который ковалентно связан с алкильной группой.

Термин «сложный эфир» включает в себя соединения или фрагменты, которые содержат углерод или гетероатом, связанный с атомом кислорода, который связан с углеродом карбонильной группы. Термин «сложный эфир» включает в себя

алкоксикарбоксильные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил и т. д.

При употреблении в контексте данного документа «амин» или «амино-» относится к незамещенному или замещенному --NH.sub.2. «Алкиламино» включает в себя группы соединений, в которых азот --NH.sub.2 связан с по меньшей мере одной алкильной группой. Примеры алкиламиногрупп включают в себя бензиламино-, метиламино-, этиламино-, фенилэтиламиногруппу и т. д. «Диалкиламино-» включает в себя группы, в которых азот --NH.sub.2 связан с по меньшей мере двумя дополнительными алкильными группами. Примеры диалкиламиногрупп включают в себя, но не ограничиваются ими, диметиламино- и диэтиламиногруппу. «Ариламино-» и «диариламино-» включают в себя группы, в которых азот связан с по меньшей мере одной или двумя арильными группами, соответственно. «Аминоарил» и «аминоарилокси-» относятся к арилу и арилокси, замещенным аминогруппой. «Алкилариламино-», «ациламиноарил» или «ариламиноалкил» относится к аминогруппе, которая связана с по меньшей мере одной алкильной группой и с по меньшей мере одной арильной группой. «Алкаминоалкил» относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, связанной с атомом азота, который также связан с алкильной группой. «Ациламино-» включает в себя группы, в которых азот связан с ацильной группой. Примеры ациламиногрупп включают в себя, но не ограничиваются ими, алкилкарбониламино-, арилкарбониламино-, карбамоил- и уреидогруппы.

Термин «амид» или «аминокарбокси» включает в себя соединения или фрагменты, которые содержат атом азота, связанный с углеродом карбонильной или тиокарбонильной группы. Данный термин включает в себя «алкаминокарбоксильные» группы, которые включают в себя алкильные, алкенильные или алкинильные группы, связанные с аминогруппой, которая связана с углеродом карбонильной или тиокарбонильной группы. Он также включает в себя «ариламинокарбокси-» группы, которые включают в себя арильные или гетероарильные фрагменты, связанные с аминогруппой, которая связана с углеродом карбонильной или тиокарбонильной группы. Термины «алкиламинокарбокси-», «алкениламинокарбокси-», «алкиниламинокарбокси-» и «ариламинокарбокси-» включают в себя фрагменты, в которых алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные фрагменты, соответственно, связаны с атомом азота, который, в свою очередь, связан с углеродом карбонильной группы. Амиды могут быть замещены заместителями, такими как алкил с прямой цепью, алкил с разветвленной цепью, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл. Заместители на амидных группах могут быть дополнительно замещены.

Соединения согласно данному изобретению, которые содержат азоты, могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окислителем (например, 3-хлорпероксибензойной кислотой (ХПБК, англ. «mCPBA») и/или перекисями водорода) для получения других соединений согласно данному изобретению. Таким образом, все показанные и заявленные азотсодержащие соединения считаются, когда это разрешено

валентностью и структурой, включающими в себя как показанное соединение, так и его N-оксидное производное (которое может быть обозначено как N.fwdarw.O или N.sup.+-O.sup.-). Кроме того, в других случаях азоты в соединениях согласно данному изобретению могут быть преобразованы в N-гидрокси- или N-алкоксисоединения. Например, N-гидроксисоединения могут быть получены окислением исходного амина окислителем, таким как ХПБК. Все показанные и заявленные азотсодержащие соединения также считаются, когда это разрешено валентностью и структурой, включающими в себя как показанное соединение, так и его N-гидрокси- (т. е. N--OH) и N-алкокси- (т.е. N--OR, где R представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкенил, C₁-C₆ алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные.

В данном документе структурная формула соединений формулы (I) или (II) отображает определенный изомер для удобства в некоторых случаях, но данное изобретение включает в себя все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры на основе асимметричного углерода, стереоизомеры, таутомеры и т. п. В дополнение к этому, для соединений, отображенных указанной формулой, может быть характерным кристаллический полиморфизм. Следует отметить, что любая кристаллическая форма, смесь кристаллических форм или их ангидрид или гидрат включены в объем данного изобретения. Кроме того, в объем данного изобретения включен так называемый метаболит, который образуется в результате разложения представленного соединения *in vivo*.

Следует понимать, что структуры и другие соединения, обсуждаемые в данном изобретении, включают в себя все их атропные изомеры. «Атропные изомеры» представляют собой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров расположены по-разному в пространстве. Атропные изомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению, вызванному затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропные изомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате недавних достижений в области хроматографических методик в отдельных случаях стало возможным разделять смеси двух атропных изомеров.

«Таутомер» представляет собой один из двух или большего числа структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко преобразуются из одной изомерной формы в другую. Это преобразование приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождаемой переключением соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного набора в растворе. В растворах, где возможна таутомеризация, будет достигаться химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые могут быть взаимопревращены путем таутомеризации, называется таутомерией.

Термин «кристаллические полиморфы», «полиморфы» или «кристаллические формы» означает кристаллические структуры, в которые соединение (или его соль или сольват) может кристаллизоваться с различными типами кристаллической организации,

все из которых имеют одинаковый элементный состав. Различные кристаллические формы обычно имеют разные дифракционные рентгенограммы, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы указанных соединений могут быть получены путем кристаллизации в различных условиях.

Термин «соединения согласно данному изобретению» включает в себя соединения формулы (I), (II), (III) или (IV), описанные в данном документе, включают в себя сами соединения, а также их соли, их сложные эфиры, их сольваты и их пролекарства, если это применимо.

Соль, например, может образовываться между анионом и положительно заряженной группой (например, аминогруппой) на арил- или гетероарилзамещенном бензольном соединении. Подходящие анионы включают в себя хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глютамат, глюкуронат, глютарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат). Термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, подходящему для образования фармацевтически приемлемой соли. Подобным образом, соль также может образовываться между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатом) на арил- или гетероарилзамещенном бензольном соединении. Подходящие катионы включают в себя ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Арил- или гетероарилзамещенные бензольные соединения также включают в себя соли, содержащие четвертичные атомы азота. Следует понимать, что в солевой форме соотношение соединения к катиону или аниону соли может составлять 1:1 или любое соотношение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

Примеры пролекарств включают в себя сложные эфиры и другие фармацевтически приемлемые производные, которые при введении субъекту способны обеспечивать наличие активных арил- или гетероарилзамещенных бензольных соединений.

В качестве дополнения, соединения согласно данному изобретению, например, соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме, либо в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают в себя моногидраты, дигидраты и т. д. Неограничивающие примеры сольватов включают в себя сольваты этанола, сольваты ацетона и т. д.

«Сольват» означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют свойство улавливать фиксированное молярное соотношение молекул

растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, то образующийся сольват представляет собой гидрат; и если растворителем является спирт, то образующийся сольват представляет собой алкоголят. Гидраты образуются в результате комбинации одной или большего числа молекул воды с одной молекулой вещества, при этом вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O .

При употреблении в контексте данного документа термин «аналог» относится к химическому соединению, которое по структуре похоже с другим соединением, но незначительно отличается от него по составу (например, заменой одного атома атомом другого элемента или присутствием определенной функциональной группы, или заменой одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог - это соединение, которое похоже или сопоставимо по функции и внешнему виду, но не по структуре или происхождению с референсным соединением.

При употреблении в контексте данного документа термин «производное» относится к соединениям, которые имеют общую сердцевинную структуру и замещены различными группами, как описано в данном документе. Например, все соединения, представленные формулами (I) и (II), являются арил- или гетероарилзамещенными бензольными соединениями и имеют формулу (I) и (II) в качестве общей сердцевинной структуры.

Термин «биоизостер» относится к соединению, образующемуся в результате обмена атомом или группой атомов с другим (-ой), в целом аналогичным (-ой) атомом или группой атомов. Целью биоизостерической замены является создание нового соединения с биологическими свойствами, сходными с таковыми у родительского соединения. Биоизостерическая замена может быть основана на физико-химической или топологической основе. Примеры биоизостеров карбоновых кислот включают в себя, но не ограничиваются ими, ацилсульфонимиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты. См., например, Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996.

Данное изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в представленных соединениях. Изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничений изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают в себя C-13 и C-14.

Ингибирование представляет собой измеримое ингибирование по сравнению с подходящим контролем. В одном варианте осуществления ингибирование представляет собой ингибирование по меньшей мере на 10% по сравнению с подходящим контролем. Это означает, что скорость ферментативной реакции или количество продукта с данным ингибитором меньше или равно 90 процентам от соответствующей скорости или количества, полученных без данного ингибитора. В различных других вариантах осуществления ингибирование представляет собой ингибирование по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95% по сравнению с

подходящим контролем. В одном варианте осуществления ингибирование представляет собой ингибирование по меньшей мере на 99% по сравнению с подходящим контролем. Это означает, что скорость ферментативной реакции или количество продукта с данным ингибитором меньше или равно 1 проценту от соответствующей скорости или количества, полученных без данного ингибитора.

Термин «композиция согласно данному изобретению» включает в себя соединение формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемую соль, а также их сложные эфиры, их сольваты и их пролекарства, если это применимо.

Данное изобретение предусматривает введение соединения формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, и одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли, в виде совместного состава или отдельных составов, при этом введение указанных композиций является одновременным, последовательным или чередующимся. В определенных вариантах осуществления указанные другие терапевтические агенты могут представлять собой агент, который признан в данной области техники как полезный для лечения заболевания или патологического состояния, которые лечатся композицией согласно данному изобретению. В другом варианте осуществления указанный другой терапевтический агент может представлять собой агент, который не признан в данной области техники как полезный для лечения заболевания или патологического состояния, которые лечатся композицией согласно данному изобретению. В одном аспекте указанный другой терапевтический агент может представлять собой агент, который придает полезные свойства композиции согласно данному изобретению (например, агенты, которые влияют на вязкость композиции). Указанное полезное свойство композиции согласно данному изобретению включает в себя, но не ограничивается им, фармакокинетический или фармакодинамический совместный эффект, возникающий в результате комбинации соединения формулы (I), (II), (III) или (IV) и одного или большего числа других терапевтических агентов. Например, указанные один или большее число других терапевтических агентов могут представлять собой противоопухолевые агенты или химиотерапевтические агенты. Например, указанные один или большее число других терапевтических агентов могут представлять собой глюкокортикоиды. Например, указанные один или большее число других терапевтических агентов могут быть выбраны из преднизона, преднизолона, циклофосфида, винкристина, доксорубина, мафосфида, цисплатина, АгаС, эверолимуса, децитабина, дексаметазона или их функциональных аналогов, производных, продуктов и метаболитов. В другом аспекте указанный другой терапевтический агент может представлять собой преднизон или его активный метаболит - преднизолон.

КОМБИНАЦИИ СОГЛАСНО ДАННОМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Композиция согласно данному изобретению содержит соединение формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемую соль, и один или большее число дополнительных терапевтических агентов, или их фармацевтически приемлемую соль.

Данное изобретение предусматривает введение соединения формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, и одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли, в виде совместного состава или отдельных составов, при этом введение указанных композиций является одновременным, последовательным или чередующимся. В определенных вариантах осуществления указанные другие терапевтические агенты могут представлять собой агент, который признан в данной области техники как полезный для лечения заболевания или патологического состояния, которые лечатся композицией согласно данному изобретению. В другом варианте осуществления указанный другой терапевтический агент может представлять собой агент, который не признан в данной области техники как полезный для лечения заболевания или патологического состояния, которые лечатся композицией согласно данному изобретению. В одном аспекте указанный другой терапевтический агент может представлять собой агент, который придает полезные свойства композиции согласно данному изобретению (например, агенты, которые влияют на вязкость композиции). Указанное полезное свойство композиции согласно данному изобретению включает в себя, но не ограничивается им, фармакокинетический или фармакодинамический совместный эффект, возникающий в результате комбинации соединения формулы (I), (II), (III) или (IV) и одного или большего числа других терапевтических агентов. Например, указанные один или большее число других терапевтических агентов могут представлять собой противоопухолевые агенты или химиотерапевтические агенты. Например, указанные один или большее число других терапевтических агентов могут представлять собой глюкокортикоиды. Например, указанные один или большее число других терапевтических агентов могут быть выбраны из преднизона, преднизолона, циклофосфида, винкристина, доксорубина, мафосфида, цисплатина, АгаС, эверолимуса, децитабина, дексаметазона или их функциональных аналогов, производных, продуктов и метаболитов. В другом аспекте указанный другой терапевтический агент может представлять собой преднизон или его активный метаболит - преднизолон.

Терапевтические агенты, представленные ниже, предназначены для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения. Данное изобретение включает в себя по меньшей мере один другой терапевтический агент, выбранный из приведенных ниже перечней. Данное изобретение может включать в себя больше чем один другой терапевтический агент, например, два, три, четыре или пять других терапевтических агентов, чтобы композиция согласно данному изобретению могла выполнять свою желательную функцию.

В одном варианте осуществления указанный другой терапевтический агент представляет собой противоопухолевый агент.

В одном варианте осуществления указанный противоопухолевый агент выбран из группы, состоящей из химиотерапевтических препаратов (таких как 2CdA, 5-FU, 6-меркаптопурин, 6-TG, Абраксан™, Аккутан®, актиномицин-D, Адриамицин®, Алимта®,

политрансретиноевая кислота, амептерин, Ara-C, азацитидин, BCNU, Бленоксан®, Камптосар®, CeeNU®, клофарабин, Клолар™, Цитоксан®, даунорубицина гидрохлорид, Дауноксом®, Дакоген®, DIC, Доксил®, Элленс®, Элоксатин®, Эмцит®, этопозидфосфат, Флудара®, FUDR®, Гемзар®, Гливек®, гексаметилмеламин, Гикамтин®, Гидреа®, Идамицин®, Ифекс®, иксабепилон, Иксемпра®, L-аспарагиназа, Лейкеран®, липосомальный Ага-С, L-РАМ, лизодрен, Матулан®, митрацин, митомицин-С, Милеран®, Навелбин®, Нейтрексин®, нилотиниб, Нипент®, азотистый иприт, Новантрон®, Онкаспар®, Панретин®, Параплатин®, Платинол®, пролифепроспан 20 с кармустиновым имплантатом, Сандостатин®, Таргретин®, Тасигна®, Таксотер®, Темодар®, TESPA, Трисенокс®, Валстар®, Велбан®, Видаза™, винкристина сульфат, VM 26, Кселода® и Занозар®); биологических препаратов (таких как альфа-интерферон, Bacillus Calmette-Guerin, Бексар®, Кэмпас®, Эргамизол®, эрлотиниб, Герцептин®, интерлейкин-2, Иресса®, леналидомид, Милотарг®, Онтак®, Пегасис®, Ревлимид®, Ритуксан®, Тарцева™, Таломид®, Тайкерб®, Велкад® и Зевалин™); кортикостероидов (таких как дексаметазона натрия фосфат, Дельтазон® и Дельта-Кортеф®); гормональных препаратов (таких как Аримидекс®, Аромазин®, Касодекс®, Цитадрен®, Элигард®, Эулексин®, Эвиста®, Фаслодекс®, Фемара®, Галотестин®, Мегейс®, Ниландрон®, Нолвадекс®, Пленаксис™ и Золадекс®); и радиофармацевтических препаратов (таких как Йодотоп®, Метастрон®, Фосфокол® и самарий SM-153).

В другом варианте осуществления указанный другой терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент (также называемый антинеопластическим агентом или антипролиферативным агентом), выбранный из группы, включающей в себя алкилирующий агент; антибиотик; антиметаболит; детоксифицирующий агент; интерферон; поликлональное или моноклональное антитело; ингибитор EGFR; ингибитор HER2; ингибитор деацетилазы гистонов; гормон; ингибитор митоза; ингибитор MTOR; ингибитор мультикиназы; ингибитор серин/треонинкиназы; ингибиторы тирозинкиназы; ингибитор VEGF/VEGFR; таксан или производное таксана, ингибитор ароматазы, антрациклин, лекарственный препарат, нацеленный на микротрубочки, лекарственный препарат, отравляющий топоизомеразу, ингибитор молекулярной мишени или фермента (например, киназы или протеинметилтрансферазы), аналог цитидина или любой химиотерапевтический, антинеопластический или антипролиферативный агент, перечисленный на www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp.

Иллюстративные алкилирующие агенты включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: циклофосфамид (цитоксан; неосар); хлорамбуцил (лейкеран); мелфалан (алкеран); кармустин (BiCNU); бусульфан (бусульфекс); ломустин (CeeNU); дакарбазин (DTIC-Dome); оксалиплатин (элоксатин); кармустин (глиадел); ифосфамид (Ifex); мехлорэтамин (мустарген); бусульфан (милеран); карбоплатин (параплатин); цисплатин (CDDP; платинол); темозоломид (темодар); тиотепа (тиоплекс); бендамустин (треанда); или стрептозоцин (занозар).

Иллюстративные антиметаболиты включают в себя следующие, но не

ограничиваются ими: фторурацил (адруцил); капецитабин (кселода); гидроксимочевина (гидреа); меркаптопурин (пуринетол); пеметрексед (алимта); флударабин (флудара); неларабин (арранон); кладрибин (кладрибин от Novaplus); клофарабин (клолар); цитарабин (цитозар-U); децитабин (дакоген); цитарабин липосомальный (DepoCyt); гидроксимочевина (дроксия); пралатрексат (фолотин); флоксуридин (FUDR); гемцитабин (гемзар); кладрибин (лейстатин); флударабин (офорта); метотрексат (MTX; ревматрекс); метотрексат (трексал); тиогуанин (таблоид); TS-1 или цитарабин (тарабин PFS).

Иллюстративные детоксифицирующие агенты включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: амифостин (этиол) или месна (меснекс).

Иллюстративные интерфероны включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: интерферон-альфа-2b (интрон А) или интерферон-альфа-2a (роферон-А).

Иллюстративные поликлональные или моноклональные антитела включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: трастузумаб (герцептин); офатумумаб (арзерра); бевацизумаб (авастин); ритуксимаб (ритуксан); цетуксимаб (эрбитукс); панитумумаб (вектибикс); тозитумомаб/йод 131 тозитумомаб (бексар); алемтузумаб (кэмпас); ибритумомаб (зевалин; In-111; Y-90 зевалин); гемтузумаб (милотарг); экулизумаб (солирис) орденосуамаб.

Иллюстративные ингибиторы EGFR включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: гефитиниб (иресса); лапатиниб (тайкерб); цетуксимаб (эрбитукс); эрлотиниб (тарцева); панитумумаб (вектибикс); PKI-166; канертиниб (CI-1033); матузумаб (Emd7200) или ЕКВ-569.

Иллюстративные ингибиторы HER2 включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: трастузумаб (герцептин); лапатиниб (тайкерб) или AC-480.

Иллюстративные ингибиторы деацетилазы гистонов включают в себя следующий, но не ограничиваются им: вориностат (золинза).

Иллюстративные гормоны включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: тамоксифен (солтамокс; нолвадекс); ралоксифен (эвиста); мегестрол (мегейс); лейпролид (люпрон; люпрон депо; элигард; виадур); фулвестрант (фаслодекс); летрозол (фемара); трипторелин (трелстар LA; трелстар депо); экземестан (аромазин); гозерелин (золадекс); бикалутамид (касодекс); анастрозол (аримидекс); флуоксиместерон (андрокси; галотестин); медроксипрогестерон (провера; депо-провера); эстрамустин (эмцит); флутамид (эулексин); торемифен (фарестон); дегареликс (фирмагон); нилутамид (ниландрон), абареликс (пленаксис); или тестолактон (теслак).

Иллюстративные ингибиторы митоза включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: паклитаксел (таксол; онксол; абраксан); доцетаксел (таксотер); винкристин (онковин; винкасар PFS); винбластин (велбан); этопозид (топосар; этопофос; вепесид); тенипозид (вумон); иксабепуон (иксемпра); нокодазол; эпотилон.; винорелбин (навелбин); камптотецин (CPT); иринотекан (камптосар); топотекан (гикамтин); амсакрин или ламелларин D (LAM-D).

Иллюстративные ингибиторы MTOR включают в себя следующие, но не

ограничиваются ими: эверолимус (афинитор) или темсиролимус (торизел); рапамун, ридафоролимус; или AP23573.

Иллюстративные ингибиторы VEGF и EGFR включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: ацизумаб (авастин); сорафениб (нексавар); сунитиниб (сутент); ранибизумаб; пегаптаниб; или вандетиниб.

Иллюстративные лекарственные препараты, нацеленные на микротрубочки, включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, нокодазол, эпотилоны и навелбин.

Иллюстративные лекарственные препараты, отравляющие топоизомеразу, включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: тенипозид, этопозид, адриамицин, камптотецин, даунорубицин, дактиномицин, митоксантрон, амсакрин, эпирубицин и идарубицин.

Иллюстративные таксаны или производные таксана включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: паклитаксел и доцетаксел.

Иллюстративные общие химиотерапевтические, антинеопластические, антипролиферативные агенты включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: альтретамин (гексален); изотретиноин (аккутан; амнестим; кларавис; сотрет); третиноин (весаноид); азациитидин (видаза); бортезомиб (велкейд); аспарагиназа (элспар); левамизол (эргамизол); митотан (лизодрен); прокарбазин (матулан); пегаспаргаза (онкаспар); денилейкин дифтитокс (онтэк), порфимер (фотофрин); алдеслейкин (пролейкин); леналидомид (ревлид); бексаротен (таргретин); талидомид (таломид); темсиролимус (торизел); триоксид мышьяка (трисенокс); вертепорфин (визудин); мимозин (лейценол); (1 М тегафур - 0,4 М 5-хлор-2,4-дигидроксипиримидин - 1 М оксонат калия) или ловастатин.

В другом аспекте указанный другой терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент или цитокин, такой как Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор).

В еще одном аспекте указанные другие терапевтические агенты могут представлять собой стандартные химиотерапевтические комбинации, такие как следующие, но не ограничиваясь ими: CMF (циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил), CAF (циклофосфамид, адриамицин и 5-фторурацил), AC (адриамицин и циклофосфамид), FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид), АСТ или АТС (адриамицин, циклофосфамид и паклитаксел), ритуксимаб, кселода (капецитабин), цисплатин (CDDP), карбоплатин, TS-1 (тегафур, гиместат и отастат калия в молярном соотношении 1:0,4:1), камптотецин-11 (CPT-11, иринотекан или камптосар™), СНОР (циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, онковин и преднизон или преднизолон), R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, онковин, преднизолон или преднизолон) или CMFP (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил и преднизон).

В другом аспекте указанные другие терапевтические агенты могут представлять собой ингибиторы фермента, такого как рецепторная или нерецепторная киназа. Рецепторные и нерецепторные киназы представляют собой, например, тирозинкиназы или

серин/треонинкиназы. Ингибиторы киназы, описанные в данном документе, представляют собой небольшие молекулы, полинуклеиновые кислоты, полипептиды или антитела.

Иллюстративные ингибиторы киназы включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: бевацизумаб (нацелен на VEGF), BIBW 2992 (нацелен на EGFR и Erb2), цетуксимаб/эрбитукс (нацелен на Erb1), иматиниб/гливек (нацелен на Bcr-Abl), трастузумаб (нацелен на Erb2), гефитиниб/иресса (нацелен на EGFR), ранибизумаб (нацелен на VEGF), пегаптанит (нацелен на VEGF), эрлотиниб/тарцева (нацелен на Erb1), нилотиниб (нацелен на Bcr-Abl), лапатиниб (нацелен на Erb1 и Erb2/Her2), GW-572016/лапатиниб дитозилат (нацелен на HER2/Erb2), панитумумаб/вектибикс (нацелен на EGFR), вандетиниб (нацелен на RET/VEGFR), E7080 (множество мишеней, включая RET и VEGFR), герцептин (нацелен на HER2/Erb2), PKI-166 (нацелен на EGFR), канертиниб/CI-1033 (нацелен на EGFR), сунитиниб/SU-11464/сутент (нацелен на EGFR и FLT3), матузумаб/Emd7200 (нацелен на EGFR), ЕКВ-569 (нацелен на EGFR), Zd6474 (нацелен на EGFR и VEGFR), PKC-412 (нацелен на VEGFR и FLT3), ваталаниб/Ptk787/ZK222584 (нацелен на VEGFR), CEP-701 (нацелен на FLT3), SU5614 (нацелен на FLT3), MLN518 (нацелен на FLT3), XL999 (нацелен на FLT3), VX-322 (нацелен на FLT3), Azd0530 (нацелен на SRC), BMS-354825 (нацелен на SRC), SKI-606 (нацелен на SRC), CP-690 (нацелен на JAK), AG-490 (нацелен на JAK), WHI-P154 (нацелен на JAK), WHI-P131 (нацелен на JAK), сорафениб/нексавар (нацелен на RAF-киназу, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-бета, KIT, FLT-3 и RET), дазатиниб/спрайсел (BCR/ABL и Src), AC-220 (нацелен на Flt3), AC-480 (нацелен на все белки HER, «pan-HER»), мотесаниб дифосфат (нацелен на VEGF1-3, PDGFR и c-kit), деносуаb (нацелен на RANKL, ингибирует SRC), AMG888 (нацелен на HER3) и AP24534 (множество мишеней, включая Flt3).

Иллюстративные ингибиторы серин/треонинкиназы включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: рапамун (нацелен на mTOR/FRAP1), дефоролимус (нацелен на mTOR), сертикан/эверолимус (нацелен на mTOR/FRAP1), AP23573 (нацелен на mTOR/FRAP1), эрил/фасудил гидрохлорид (нацелен на RHO), флавопиридол (нацелен на CDK), селициклиб/CYC202/росковитрин (нацелен на CDK), SNS-032/BMS-387032 (нацелен на CDK), рубоксистерин (нацелен на PKC), Pkc412 (нацелен на PKC), бриостатин (нацелен на PKC), KAI-9803 (нацелен на PKC), SF1126 (нацелен на PI3K), VX-680 (нацелен на киназу Aurora), Azd1152 (нацелен на киназу Aurora), Argy-142886/AZD-6244 (нацелен на MAP/MEK), SCIO-469 (нацелен на MAP/MEK), GW681323 (нацелен на MAP/MEK), CC-401 (нацелен на JNK), CEP-1347 (нацелен на JNK) и PD 332991 (нацелен на CDK).

Иллюстративные ингибиторы тирозинкиназы включают в себя следующие, но не ограничиваются ими: эрлотиниб (тарцева); гефитиниб (иресса); иматиниб (гливек); сорафениб (нексавар); сунитиниб (сутент); трастузумаб (герцептин); бевацизумаб (авастин); ритуксимаб (ритуксан); лапатиниб (тайкерб); цетуксимаб (эрбитукс); панитумумаб (вектибикс); эверолимус (афинитор); алемтузумаб (кэмпас), гемтузумаб

(милотарг); темсимлимус (торизел), пазопаниб (вотриент); дазатиниб (спрайсел); ниотиниб (тасигна), ваталаниб (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518, XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; или AMG888.

В данном изобретении представлены способы комбинированной терапии, в которых композицию, содержащую соединение формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемую соль, и один или большее число других терапевтических агентов вводят субъекту, нуждающемуся в лечении заболевания или онкологического заболевания. Указанную комбинированную терапию также можно применять к раковым клеткам для подавления пролиферации или индуцирования гибели клеток. В одном аспекте соединение формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемую соль вводят до введения композиции согласно данному изобретению, содержащей соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и один или большее число других терапевтических агентов. В одном аспекте соединение формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемую соль вводят до введения одного или большего числа терапевтических агентов, так что другие терапевтические агенты вводят либо в одной композиции, либо в двух или большем числе композиций, например, вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В одном варианте осуществления композиция согласно данному изобретению включает в себя соединение формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемую соль, и один или большее число противоопухолевых агентов, например, СНОР (циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, онковин и преднизон или преднизолон) или R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, онковин, преднизон или преднизолон). В одном варианте осуществления композиция согласно данному изобретению включает в себя соединение формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемую соль, и преднизон или преднизолон. Способы согласно данному изобретению включают в себя комбинированную терапию введения соединения формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемой соли, и противоопухолевых агентов, при этом указанные противоопухолевые агенты представляют собой СНОР, R-СНОР, преднизон или преднизолон.

В определенных вариантах осуществления термин «комбинированная терапия» предназначен для охвата последовательного введения указанных терапевтических агентов, при этом каждый терапевтический агент вводят в разное время, а также одновременного или по существу одновременного введения указанных терапевтических агентов или по меньшей мере двух терапевтических агентов. Одновременное введение может осуществляться, например, путем введения субъекту одной капсулы, имеющей фиксированное соотношение каждого терапевтического агента, или множества отдельных капсул для каждого терапевтического агента. Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического агента может осуществляться любым подходящим путем, включая, но не ограничиваясь ими, пероральные пути, внутривенные

пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации может вводиться путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты указанной комбинации могут вводиться перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические агенты могут вводиться перорально или все терапевтические средства могут вводиться путем внутривенной инъекции. Терапевтические агенты также могут вводиться поочередно.

В определенных аспектах данного изобретения комбинированные способы лечения, заявленные в данном изобретении, могут приводить к синергическому эффекту при лечении заболевания или онкологического заболевания. «Синергический эффект» определяется как тот, при котором эффективность комбинации терапевтических агентов превышает сумму эффектов любого из указанных агентов, вводимых отдельно. Синергический эффект также может представлять собой эффект, который не может быть достигнут введением любого из соединений или других терапевтических агентов в качестве отдельных агентов. Синергический эффект может включать в себя, но не ограничивается ими, эффект лечения онкологического заболевания путем уменьшения размера опухоли, ингибирования роста опухоли или повышения выживаемости субъекта. Синергический эффект может также включать в себя снижение жизнеспособности раковых клеток, индуцирование гибели раковых клеток и ингибирование или задержку роста раковых клеток.

В определенных аспектах данного изобретения «комбинированная» терапия также включает в себя введение терапевтических агентов, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и видами немедикаментозной терапии (например, хирургической операцией или лучевой терапией). Если комбинированная терапия дополнительно включает в себя немедикаментозное лечение, указанное немедикаментозное лечение может осуществляться в любое подходящее время до достижения благоприятного эффекта от совместного действия комбинации терапевтических агентов и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект все еще достигается, когда немедикаментозное лечение временно отменяется из-за введения терапевтических агентов, возможно, на дни или даже недели.

В другом аспекте композиция согласно данному изобретению или ее фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, метаболит, аналог или производное могут вводиться в комбинации с лучевой терапией. Лучевая терапия может также проводиться в комбинации с композицией согласно данному изобретению и другим химиотерапевтическим агентом, описанным в данном документе, как часть терапии несколькими агентами.

КОМПОЗИЦИИ СОГЛАСНО ДАННОМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

В данном изобретении также представлены фармацевтические композиции,

содержащие соединение формулы (I), (II), (III) или (IV), или их фармацевтически приемлемые соли, смешанные с фармацевтически подходящими носителями или эксципиентом(-ами) в дозах для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, как описано в данном документе. В одном аспекте данного изобретения также представлены фармацевтические композиции, содержащие любое соединение формулы (I) или (II), или их фармацевтически приемлемые соли, смешанные с фармацевтически подходящими носителями или эксципиентом (-ами) в дозах для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, как описано в данном документе. В другом аспекте данного изобретения также представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II), (III) или (IV), или их фармацевтически приемлемые соли, смешанные с фармацевтически подходящими носителями или эксципиентом (-ами) в дозах для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, как описано в данном документе. Фармацевтические композиции согласно данному изобретению могут также вводиться в комбинации с другими терапевтическими агентами или терапевтическими способами одновременно, последовательно или поочередно.

Смеси композиций согласно данному изобретению могут также вводиться пациенту в виде простой смеси или в виде составленных фармацевтических композиций. Например, в одном аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективную дозу ингибитора SRC формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, энантиомера или стереоизомера; один или большее число других терапевтических агентов и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

«Фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединения формулы (I), (II), (III) или (IV) в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция пребывает в нерасфасованной или в единичной дозированной форме. Единичная дозированная форма может быть представлена рядом форм, включая, например, капсулу, в/в пакет, таблетку, единичную помпу на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава представленного соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьирует в соответствии с конкретным применяемым лечением. Специалисту в данной области техники понятно, что иногда необходимо вносить рутинные вариации в дозу в зависимости от возраста и состояния пациента. Доза также будет зависеть от пути введения. Предусмотрен ряд путей, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, подъязычный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т. д. Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно данному изобретению включают в себя порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри

и ингаляторы. В одном варианте осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

При употреблении в контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемое (-ый, -ая, -ые)» относится к тем соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или дозированным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, применимый для получения фармацевтической композиции, который в целом является безопасным, нетоксичным и не является биологически или каким-либо иным образом нежелательным, и включает в себя эксципиент, приемлемый для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения для человека. В контексте описания и формулы изобретения «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает в себя как один, так и больше чем один такой эксципиент.

Фармацевтическая композиция согласно данному изобретению составлена таким образом, чтобы она была совместима с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают в себя парентеральное, например, внутривенное, интрадермальное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы и суспензии, используемые для парентерального, интрадермального или подкожного применения, могут включать в себя следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может находиться в ампулах, одноразовых шприцах или многодозовых флаконах, изготовленных из стекла или пластика.

Композицию согласно данному изобретению можно вводить субъекту многими хорошо известными способами, которые на сегодня используются для химиотерапевтического лечения. Например, для лечения онкологических заболеваний, соединение согласно данному изобретению можно вводить путем инъекции напрямую в опухоль, вводить путем инъекции в кровоток или полости тела, или его можно принимать перорально, или применять через кожу с помощью пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной для осуществления эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Стадия патологического состояния

(например, рак, предрак и т. п.) и здоровье пациента предпочтительно необходимо тщательно отслеживать во время лечения и в течение необходимого периода после него.

При употреблении в контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического агента, достаточному для лечения, смягчения или предотвращения идентифицированного заболевания или патологического состояния, или для оказания выявляемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Этот эффект можно обнаружить любым аналитическим способом, известным в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размеров и состояния здоровья субъекта; природы и степени патологического состояния; и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества в заданной ситуации можно определять с помощью рутинных экспериментов, которые находятся в рамках компетенции и суждения клинического специалиста. В предпочтительном аспекте подлежащее лечению заболевание или патологическое состояние представляет собой онкологическое заболевание. В другом аспекте подлежащее лечению заболевание или патологическое состояние представляет собой клеточно-пролиферативное нарушение.

В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество каждого фармацевтического агента, используемого в комбинации, будет ниже при использовании в комбинации по сравнению с монотерапией каждым указанным агентом отдельно. Такое меньшее терапевтически эффективное количество может обеспечить меньшую токсичность схемы лечения.

Для любого соединения терапевтически эффективное количество можно предварительно оценить либо в анализах культур клеток, например, неопластических клеток, либо на животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно использовать для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию можно затем использовать для определения полезных доз и путей для введения человеку. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определить с помощью стандартных фармацевтических процедур в культурах клеток или на экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная в 50% популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции). Дозовое соотношение между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение LD_{50}/ED_{50} . Предпочтительными являются фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокий терапевтический индекс. Доза может варьировать в этом диапазоне в зависимости от применяемой дозированной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Дозу и введение корректируют так, чтобы обеспечить достаточные уровни активного (-ых) агента (-ов) или поддержать необходимый эффект. Факторы, которые могут учитываться, включают в себя тяжесть заболевания, общее состояние здоровья

субъекта, возраст, массу тела и пол субъекта, диету, время и частоту введения, комбинации лекарственных препаратов, реакции чувствительности и переносимость/восприимчивость к терапии. Долгодействующие фармацевтические композиции можно вводить каждые 3-4 суток, каждую неделю или один раз каждые две недели в зависимости от времени полужизни и скорости выведения конкретного состава.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно данному изобретению, можно изготавливать способом, который является общеизвестным, например, посредством традиционных процессов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, отмучивания, эмульгации, инкапсуляции, заключения или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно составлять традиционным образом, используя один или большее число фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают перевод активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Разумеется, соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекции, включают в себя стерильные водные растворы (в случае растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Для внутривенного введения подходящие носители включают в себя физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, CremoPhor EL™ (BASF, г. Парсиппани, штат Нью-Джерси, США) или фосфатно-солевой буфер (ФСБ). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и текучей в такой степени, чтобы ее было легко набрать в шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую сыпучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы можно готовить путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в случае необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. В общем случае дисперсии готовят путем

включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способами приготовления являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, которые приводят к получению порошка активного ингредиента вместе с любым дополнительным активным ингредиентом из его ранее стерильно-профильтрованного раствора.

Пероральные композиции в общем случае содержат инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. В целях перорального терапевтического введения активное соединение можно включать вместе с эксципиентами и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также можно готовить, используя жидкий носитель для применения в виде ополаскивателя для рта, при этом соединение в жидком носителе применяется перорально с полосканием и выплевыванием или глотанием. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъювантные материалы также могут быть включены в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения схожей природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

В случае введения путем ингаляции соединения доставляют в форме аэрозоля, спрея из находящегося под давлением контейнера или распределителя, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или из небулайзера.

Системное введение можно также осуществлять трансмукозальными или трансдермальными способами. В случае трансмукозального или трансдермального введения в составе используются пенетранты, подходящие для проникновения через данный барьер. Такие пенетранты в целом известны в данной области техники и включают в себя, например, в случае трансмукозального введения, детергенты, желчные соли и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществлять путем использования назальных спреев или суппозиториев. Для трансдермального введения активные соединения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как в целом известно в данной области техники.

Активные соединения можно составлять с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, как в случае состава с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды,

полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов будут очевидны для специалистов в данной области техники. Материалы можно приобрести коммерческим путем у Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включая липосомы, нацеленные на инфицированные клетки, с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно готовить в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811.

В особенности предпочтительно составлять пероральные или парентеральные композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и постоянства дозы. В контексте данного документа единичная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для подлежащего лечению субъекта; каждая единица содержит predetermined количество активного соединения, рассчитанное так, чтобы оказывать необходимый терапевтический эффект, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификации для единичных дозированных форм согласно данному изобретению обусловлены и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который необходимо достичь.

В терапевтических применениях дозы соединений - ингибиторов SRC формулы (I), (II), (III) или (IV), описанных в данном документе, других терапевтических агентов, описанных в данном документе, композиций, содержащих соединение формулы (I), (II), (III) или (IV), и необязательно один или большее число других терапевтических агентов, или фармацевтических композиций, используемых в соответствии с данным изобретением, варьируют в зависимости от агента, возраста, массы тела и клинического состояния пациента-реципиента, а также опыта и суждения врача или практикующего специалиста, осуществляющих терапию, среди прочих факторов, влияющих на выбранную дозу. В общем случае доза должна быть достаточной, чтобы привести к замедлению и предпочтительно регрессии опухолевых образований, и также предпочтительно - к полной регрессии онкологического заболевания. Дозы могут находиться в диапазоне от около 0,01 мг/кг в сутки до около 5000 мг/кг в сутки. В предпочтительных аспектах дозы могут находиться в диапазоне от около 1 мг/кг в сутки до около 1000 мг/кг в сутки. В одном аспекте доза будет находиться в диапазоне от около 0,1 мг/сутки до около 50 г/сутки; от около 0,1 мг/сутки до около 25 г/сутки; от около 0,1 мг/сутки до около 10 г/сутки; от около 0,1 мг до около 3 г/сутки; или от около 0,1 мг до около 1 г/сутки, в виде одной, разделенной или непрерывной дозы (при этом дозу можно корректировать в соответствии с массой тела пациента в кг, площадью поверхности тела в m^2 и возрастом в годах). Эффективным количеством фармацевтического агента является то, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение по наблюдениям клинического специалиста или другого квалифицированного наблюдателя. Например, регрессия опухоли у пациента может быть измерена со ссылкой на диаметр опухоли.

Уменьшение диаметра опухоли указывает на ее регрессию. О регрессии опухоли свидетельствует отсутствие рецидива опухоли после прекращения лечения. При употреблении в контексте данного документа термин «эффективная доза» относится к количеству активного соединения для обеспечения необходимого биологического эффекта в организме субъекта или в клетке.

Фармацевтические композиции могут быть заключены в контейнер, упаковку или диспенсер вместе с инструкцией по применению.

Композиция согласно данному изобретению способна к дальнейшему образованию солей. Композиция согласно данному изобретению способна образовывать больше чем одну соль на молекулу, например, моно-, ди-, три-. Все указанные формы также предусмотрены в рамках данного изобретения.

При употреблении в контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединения согласно данному изобретению, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочные металлы, или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и т. п. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образуемые, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают в себя, но не ограничиваются ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбоновой, карбоновой, лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабамовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтиновой, молочной, лактобионной, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсильевой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и общераспространенных аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя соли гексановой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксибензоил)бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталенсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, 4-метилбицикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной

кислоты, муконовой кислоты и т. п. Данное изобретение охватывает также соли, образованные в случае, когда кислотный протон в исходном соединении замещен либо ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координирован с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т. п.

Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают в себя формы с добавлением растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы) одной и той же соли, как определено в данном документе.

Композиции согласно данному изобретению также могут быть изготовлены в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональную группу карбоновой кислоты в соединении формулы (I), (II), (III) или (IV) можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Кроме того, спиртовую группу в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

Композиции согласно данному изобретению также могут быть изготовлены в виде пролекарств, например, фармацевтически приемлемых пролекарств. Термины «пролекарство» и «про-лекарство» употребляются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к любому соединению, которое высвобождает активный исходный препарат *in vivo*. Поскольку известно, что пролекарства усиливают множество желательных качеств фармацевтических препаратов (например, растворимость, биодоступность, производство и т. д.), соединения согласно данному изобретению могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом предусматривается, что данное изобретение включает в себя пролекарства заявленных в данном изобретении соединений, способов их доставки и композиций, содержащих их. Предусматривается, что «пролекарства» включают в себя любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активный исходный препарат согласно данному изобретению *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту. Пролекарства в данном изобретении получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в указанном соединении, таким образом, что указанные модификации расщепляются либо посредством рутинной манипуляции, либо *in vivo*, до исходного соединения. Пролекарства включают в себя соединения согласно данному изобретению, в которых гидроксигруппы, аминогруппы, сульфгидрильные, карбокси- или карбонильные группы связаны с любыми группами, которые могут быть отщеплены *in vivo* с образованием свободных гидроксигрупп, свободных аминогрупп, свободных сульфгидрильных, свободных карбокси- или свободных карбонильных групп, соответственно.

Примеры пролекарств включают в себя, не ограничиваясь ими, сложные эфиры (например, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и производные бензоата) и карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) функциональных гидроксигрупп, сложные эфиры (например, сложные этиловые эфиры, сложные

морфолиноэтаноловые эфиры) функциональных карбоксигрупп, N-ацильные производные (например, N-ацетил)N-основания Манниха, шиффовы основания и енамины функциональных аминогрупп, оксими, ацетали, кетали и сложные эфиры енолов функциональных кето- и альдегидных групп в соединениях согласно данному изобретению, и им подобные, см. Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Указанную композицию или ее фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или пролекарства вводятся пероральным, назальным, трансдермальным, легочным, ингаляционным, буккальным, подъязычным, внутрибрюшинным, подкожным, внутримышечным, внутривенным, ректальным, интраплевральным, интратекальным и парентеральным путями. В одном варианте осуществления указанное соединение вводится перорально. Специалист в данной области техники знает преимущества определенных путей введения.

Схема введения доз с применением указанных соединений выбирается в соответствии с рядом факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению патологического состояния; путь введения; почечную и печеночную функции пациента; и конкретное применяемое соединение или его соль. Специалист в данной области техники или ветеринар может легко определить и приписать эффективное количество лекарственного препарата, необходимое для предотвращения, противодействия или прекращения прогрессирования патологического состояния.

Методики для составления и введения соединений, представленных в данном изобретении, можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19^{sup}.th edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1995). В одном варианте осуществления описанные в данном документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли используются в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают в себя инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения необходимой дозы в диапазоне, описанном в данном документе.

При употреблении в контексте данного изобретения все процентные значения и соотношения приведены по массе, если не указано иное. Другие признаки и преимущества данного изобретения очевидны из различных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, применимые при практической реализации данного изобретения. Указанные примеры не ограничивают заявляемое изобретение. На основании данного изобретения специалист в данной области техники сможет идентифицировать и применить другие компоненты и методологию, применимые для практической реализации данного изобретения.

В данном изобретении представлены композиции и способы для лечения

патологических состояний и заболеваний, на течение которых можно влиять путем модуляции статуса метилирования гистонов или других белков, при этом указанный статус метилирования опосредован, по меньшей мере частично, активностью SRC. Модуляция статуса метилирования гистонов, в свою очередь, может влиять на уровень экспрессии генов-мишеней, активируемых метилированием, и/или генов-мишеней, подавляемых метилированием. Указанный способ включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции согласно данному изобретению или ее фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита, полиморфа или сольвата.

Основываясь, по меньшей мере, на том факте, что было обнаружено, что аномальное метилирование гистонов связано с определенными видами онкологических заболеваний и предраковыми состояниями, способ лечения онкологического заболевания или предракового состояния с мутантным SRC у субъекта включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует метилирование. В одном варианте осуществления способ лечения онкологического заболевания или предракового состояния у субъекта включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует превращение неметилированного H3-K27 в монометилированный H3-K27 (H3-K27me1). В одном варианте осуществления способ лечения онкологического заболевания или предракового состояния у субъекта включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует превращение монометилированного H3-K27 (H3-K27me1) в диметилированный H3-K27 (H3-K27me2). В одном варианте осуществления способ лечения онкологического заболевания или предракового состояния у субъекта включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует превращение H3-K27me2 в триметилированный H3-K27 (H3-K27me3). В одном варианте осуществления способ лечения онкологического заболевания или предракового состояния у субъекта включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, которое ингибирует превращение H3-K27me1 в H3-K27me2 и превращение H3-K27me2 в H3-K27me3. Важно отметить, что специфичное для заболевания повышение метилирования может происходить в хроматине в ключевых геномных локусах в отсутствие общего повышения клеточных уровней метилирования гистонов или белков. Например, возможно, что aberrантное гиперметилирование в ключевых генах, связанных с заболеванием, происходит на фоне общего гипометилирования гистонов или белков.

Модуляторы метилирования, как правило, могут применяться для модуляции клеточной пролиферации. Например, в некоторых случаях чрезмерная пролиферация может быть снижена с помощью агентов, которые снижают метилирование, тогда как недостаточная пролиферация может быть стимулирована агентами, которые повышают метилирование. Соответственно, заболевания, которые можно лечить, включают в себя

гиперпролиферативные заболевания, такие как доброкачественный рост клеток и злокачественный рост клеток (онкологическое заболевание).

Нарушение, в котором играет роль SRC-опосредованное метилирование белка, может представлять собой онкологическое заболевание, нарушение клеточной пролиферации или предраковое состояние. В данном изобретении дополнительно представлено применение композиции согласно данному изобретению или ее фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита, полиморфа или сольвата у субъекта, нуждающегося в таком лечении, для приготовления медицинского препарата, пригодного для лечения онкологического заболевания. Иллюстративные онкологические заболевания, которые можно лечить, включают в себя лимфомы, включая неходжкинскую лимфому, фолликулярную лимфому (ФЛ) и диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ); меланому; и лейкоз, включая ХМЛ. Иллюстративное предраковое состояние включает в себя миелодиспластический синдром (МДС; ранее известный как предлейкоз).

Как правило, соединения, которые являются модуляторами метилирования, могут применяться для модуляции клеточной пролиферации. Например, в некоторых случаях чрезмерная пролиферация может быть снижена с помощью агентов, которые снижают метилирование, тогда как недостаточная пролиферация может быть стимулирована агентами, которые повышают метилирование. Соответственно, заболевания, которые можно лечить соединениями согласно данному изобретению, включают в себя гиперпролиферативные заболевания, такие как доброкачественный рост клеток и злокачественный рост клеток.

При употреблении в контексте данного документа «субъект, нуждающийся в этом» представляет собой субъекта, имеющего нарушение, в котором определенную роль играет SRC-опосредованный белок, или субъекта, имеющего повышенный риск развития такого нарушения по сравнению с популяцией в целом. «Субъект, нуждающийся в этом» может иметь предраковое состояние. Предпочтительно, «субъект, нуждающийся в этом» имеет онкологическое заболевание. «Субъект» включает в себя млекопитающее. Указанное млекопитающее может представлять собой, например, любое млекопитающее, такое как человек, примат, птица, мышь, крыса, домашняя птица, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Предпочтительно, млекопитающее является человеком.

Субъект согласно данному изобретению включает в себя любого субъекта-человека, у которого диагностировано онкологическое заболевание или предраковое состояние, у которого есть симптомы или который подвержен риску развития онкологического заболевания или предракового состояния. Субъект согласно данному изобретению включает в себя любого субъекта-человека, экспрессирующего мутантный SRC. Например, мутантный SRC содержит одну или большее число мутаций, при этом указанная мутация представляет собой замену, точечную мутацию, нонсенс-мутацию, миссенс-мутацию, делецию или вставку, или любую другую мутацию SRC, описанную в данном документе.

«Субъект, нуждающийся в этом» может иметь рефрактерное или резистентное

онкологическое заболевание. «Рефрактерное или резистентное онкологическое заболевание» означает онкологическое заболевание, которое не поддается лечению. Онкологическое заболевание может быть резистентным в начале лечения или может стать резистентным во время лечения. В некоторых вариантах осуществления «субъект, нуждающийся в этом» имеет рецидив онкологического заболевания после ремиссии при самой последней терапии. В некоторых вариантах осуществления «субъект, нуждающийся в этом» безрезультатно получал все эффективные варианты терапии онкологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления «субъект, нуждающийся в этом» получал по меньшей мере один вид предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления указанная предшествующая терапия представляет собой монотерапию. В некоторых вариантах осуществления указанная предшествующая терапия представляет собой комбинированную терапию.

В некоторых вариантах осуществления «субъект, нуждающийся в этом» может иметь вторичный рак в результате предшествующей терапии. «Вторичный рак» означает рак, который возникает вследствие или в результате предыдущих канцерогенных видов терапии, таких как химиотерапия.

Указанный субъект может также проявлять устойчивость к ингибиторам метилтрансферазы гистона SRC или любому другому терапевтическому агенту.

В данном изобретении также представлен способ выбора комбинированной терапии для субъекта, имеющего онкологическое заболевание. Указанный способ включает в себя следующие этапы: обнаружение одной или большего числа мутаций SRC, описанных в данном документе, в образце от субъекта; и выбор, на основании наличия указанных одной или большего числа мутаций SRC, комбинированной терапии для лечения онкологического заболевания. В одном варианте осуществления указанная терапия включает в себя введение субъекту композиции согласно данному изобретению. В одном варианте осуществления указанный способ дополнительно включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции согласно данному изобретению. Мутация SRC может быть обнаружена с использованием любого подходящего способа, известного в данной области техники. Дополнительные способы описаны в публикации патента США US 20130040906, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Способы и применения, описанные в данном документе, могут включать в себя этапы обнаружения одной или большего числа мутаций SRC, описанных в данном документе, в образце от субъекта, нуждающегося в этом, до и/или после введения композиции согласно данному изобретению (например, композиции, содержащей соединение формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемых солей, и одного или большего числа терапевтических агентов) указанному субъекту. Наличие одной или большего числа мутаций SRC, описанных в данном документе, в тестируемом образце указывает на то, что субъект реагирует на комбинированную терапию согласно данному изобретению.

В данном изобретении представлены персонализированные медицинский препарат, лечение и/или контроль онкологического заболевания для субъекта путем генетического скрининга одной или большего числа мутаций SRC, описанных в данном документе, у указанного субъекта. Например, в данном изобретении представлены способы лечения или облегчения симптома онкологического заболевания или предракового состояния у субъекта, нуждающегося в этом, путем определения степени реакции указанного субъекта на комбинированную терапию и, если указанный субъект реагирует на указанную комбинированную терапию, - введения указанному субъекту композиции согласно данному изобретению. Степень реакции определяется путем получения образца от субъекта и обнаружения одной или большего числа мутаций SRC, описанных в данном документе, и наличие такой одной или большего числа мутаций SRC, описанных в данном документе, указывает на то, что указанный субъект реагирует на композицию согласно данному изобретению. Как только степень реакции субъекта определена, можно вводить терапевтически эффективное количество композиции, например, композиции, содержащей соединение формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемые соли, и один или большее число терапевтических агентов. Терапевтически эффективное количество композиции может быть определено рядовым специалистом в данной области техники.

При употреблении в контексте данного документа термин «степень реакции» является взаимозаменяемым с терминами «отвечающий», «чувствительный» и «чувствительность», и это означает, что субъект проявляет терапевтический ответ при введении композиции согласно данному изобретению, например, опухолевые клетки или опухолевые ткани указанного субъекта подвергаются апоптозу и/или некрозу, и/или демонстрируют снижение роста, деления или пролиферации. Данный термин также означает, что субъект будет иметь или имеет более высокую вероятность, по сравнению с популяцией в целом, проявления терапевтического ответа при введении композиции согласно данному изобретению, например, опухолевые клетки или опухолевые ткани указанного субъекта подвергаются апоптозу и/или некрозу, и/или демонстрируют снижение роста, деления или пролиферации.

Под «образцом» подразумевается любой биологический образец, полученный от субъекта, включая, но не ограничиваясь ими, клетки, образцы тканей, физиологические жидкости (включая, но не ограничиваясь ими, слезу, кровь, плазму крови, сыворотку крови, мочу, слюну и сперму), опухолевые клетки и опухолевые ткани. Предпочтительно, образец выбран из костного мозга, клеток периферической крови, крови, плазмы крови и сыворотки крови. Образцы могут быть предоставлены субъектом, проходящим лечение или исследование. В качестве альтернативы, образцы могут быть получены врачом в соответствии с рутинной практикой в данной области техники.

СОСТОЯНИЯ, НАРУШЕНИЯ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОТОРЫЕ МОЖНО ЛЕЧИТЬ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩАТЬ СОЕДИНЕНИЯМИ, КОМПОЗИЦИЯМИ И КОМБИНАЦИЯМИ СОГЛАСНО ДАННОМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

При употреблении в контексте данного документа термин в «клеточно-пролиферативное нарушение» относится к патологическим состояниям, при которых нерегулируемый или аномальный рост клеток, или и то, и другое, могут привести к развитию нежелательного состояния или заболевания, которое может являться онкологическим или не быть таковым. Примеры клеточно-пролиферативных нарушений согласно данному изобретению охватывают множество патологических состояний, при которых нарушена регуляция деления клеток. Иллюстративные клеточно-пролиферативные нарушения включают в себя, но не ограничиваются ими, неоплазмы, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, предраковые состояния, опухоли *in situ*, инкапсулированные опухоли, метастатические опухоли, опухоли жидких тканей, солидные опухоли, иммунологические опухоли, гематологические опухоли, раковые заболевания, карциномы, лейкозы, лимфомы, саркомы и быстро делящиеся клетки. При употреблении в контексте данного документа термин «быстро делящаяся клетка» определяется как любая клетка, которая делится со скоростью, превышающей ожидаемую или наблюдаемую среди соседних или прилегающих клеток в пределах одной и той же ткани. Клеточно-пролиферативное нарушение включает в себя предрак или предраковое состояние. Клеточно-пролиферативное нарушение включает в себя онкологическое заболевание. Предпочтительно, способы, представленные в данном документе, применяются для лечения или облегчения симптома онкологического заболевания. Термин «онкологическое заболевание» включает в себя солидные опухоли, а также гематологические опухоли и/или злокачественные новообразования. «Предрак» или «предраковая клетка» представляет собой клетку, проявляющую клеточно-пролиферативное нарушение, которое является предраком или предраковым состоянием. «Раковая клетка» или «клетка рака» - это клетка, проявляющая клеточно-пролиферативное нарушение, которое является онкологическим заболеванием. Для идентификации раковых клеток или предраковых клеток могут быть использованы любые воспроизводимые способы измерения. Раковые клетки или предраковые клетки могут быть идентифицированы с помощью гистологического типирования или оценки образца ткани (например, образца биопсии). Раковые клетки или предраковые клетки могут быть идентифицированы с помощью соответствующих молекулярных маркеров.

Примеры нераковых патологических состояний или нарушений включают в себя, но не ограничиваются ими, ревматоидный артрит; воспаление; аутоиммунное заболевание; лимфопролиферативные патологические состояния; акромегалию; ревматоидный спондилит; остеоартрит; подагру, другие артритные патологические состояния; сепсис; септический шок; эндотоксический шок; граммотрицательный сепсис; синдром токсического шока; астму; синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых; хроническое обструктивное заболевание легких; хроническое воспаление легких; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; псориаз; экзему; язвенный колит; фиброз поджелудочной железы; фиброз печени; острую и хроническую почечную недостаточность; синдром раздраженного кишечника; пирез; рестеноз;

церебральную малярию; инсульт и ишемическое поражение; нейронную травму; болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; острую и хроническую боль; аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; хроническую сердечную недостаточность; острый коронарный синдром; кахексию; малярию; проказу; лейшманиоз; болезнь Лайма; синдром Рейтера; острый синовит; мышечную дегенерацию; бурсит; тендинит; тендосиновит; грыжу, разрывы или синдром выпадения межпозвоночного диска; остеопетроз; тромбоз; рестеноз; силикоз; саркоз легких; заболевания, связанные с резорбцией кости, такие как остеопороз; реакцию «трансплантат против хозяина»; рассеянный склероз; волчанку; фибромиалгию; СПИД и другие вирусные заболевания, такие как опоясывающий лишай, простой герпес I или II, вирус гриппа и цитомегаловирус; и сахарный диабет.

Примеры онкологических заболеваний включают в себя, но не ограничиваются ими, карциному коры надпочечников, рак, связанный со СПИДом, лимфому, связанную со СПИДом, рак заднего прохода, аноректальный рак, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому мозжечка у детей, астроцитому головного мозга у детей, базально-клеточную карциному, рак кожи (немеланому), рак желчных путей, рак внепеченочных желчных протоков, рак внутripеченочных желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак мочевыводящих путей, рак костей и суставов, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, рак головного мозга, опухоль головного мозга, глиому ствола головного мозга, астроцитому мозжечка, астроцитому/злокачественную глиому головного мозга, эпендимому, медуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, глиому зрительного пути и гипоталамуса, рак молочной железы, аденомы/карциномы бронхов, карциноидную опухоль, рак желудочно-кишечного тракта, рак нервной системы, лимфому нервной системы, рак центральной нервной системы, лимфому центральной нервной системы, рак шейки матки, детский рак, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоидную неоплазму, грибovidный микоз, синдром Сезари, рак эндометрия, рак пищевода, опухоль экстракраниальных зародышевых клеток, опухоль экстрагонадных зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, внутриглазную меланому, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак желудка (желудочный рак), карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ, англ. «GIST»), опухоль зародышевых клеток, опухоль зародышевых клеток яичника, гестационную трофобластную опухоль глиому, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный (печеночный) рак, лимфому Ходжкина, рак гортани, внутриглазную меланому, рак глаза, опухоли островковых клеток (эндокринной поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, почечный рак, рак почки, рак гортани, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рак губ и полости рта, рак

печени, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому, связанную со СПИДом, неходжкинскую лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, меланому, внутриглазную (глазную) меланому, карциному клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак ротовой полости, рак языка, синдром множественной эндокринной неоплазии, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, хронический миелогенный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, множественную миелому, хронические миелопролиферативные нарушения, рак носоглотки, нейробластому, рак рта, рак полости рта, рак ротоглотки, рак яичника, эпителиальный рак яичника, пограничную опухоль яичника, рак поджелудочной железы, рак островковых клеток поджелудочной железы, рак околоносовой пазухи и полости носа, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, неоплазму/множественную миелому плазматических клеток, плевроролечную бластому, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почечной лоханки и мочеточника, рак переходных клеток, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, семейство опухолей саркомы Юинга, саркому Капоши, саркому мягких тканей, рак матки, саркому матки, рак кожи (немеланому), рак кожи (меланому), карциному кожи с клетками Меркеля, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, рак желудка (гастрический рак), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, рак яичка, рак горла, тимому, тимому и карциному вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника и других органов мочевого выделения, гестационную трофобластную опухоль, рак уретры, рак эндометрия матки, саркому матки, рак тела матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса.

«Клеточно-пролиферативное нарушение системы крови» представляет собой клеточно-пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки системы крови. Клеточно-пролиферативное нарушение системы крови может включать в себя лимфому, лейкоз, миелоидные неоплазмы, неоплазмы тучных клеток, миелодисплазию, доброкачественную моноклональную гаммапатию, лимфоматоидный гранулематоз, лимфоматоидный папулез, истинную полицитемию, хронический миелоцитарный лейкоз, агногенную миелоидную метаплазию и эссенциальную тромбоцитемию. Клеточно-пролиферативное нарушение системы крови может включать в себя гиперплазию, дисплазию и метаплазию клеток системы крови. Предпочтительно, композиции согласно данному изобретению могут применяться для лечения онкологического заболевания, выбранного из группы, состоящей из онкологического заболевания системы крови согласно данному изобретению или клеточно-пролиферативного нарушения системы крови согласно данному изобретению. Онкологическое заболевание системы крови согласно данному изобретению может включать в себя множественную миелому, лимфому (включая

лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, детские лимфомы, лимфомы лимфоцитарного и кожного происхождения), лейкоз (включая детский лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и лейкоз тучных клеток), миелоидные неоплазмы и неоплазмы тучных клеток.

«Клеточно-пролиферативное нарушение легкого» представляет собой клеточно-пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки легкого. Клеточно-пролиферативные нарушения легких могут включать в себя все формы клеточно-пролиферативных нарушений, поражающих клетки легких. Клеточно-пролиферативные нарушения легких могут включать в себя рак легкого, предрак или предраковое состояние легкого, доброкачественные новообразования или поражения легкого и злокачественные новообразования или поражения легкого, а также метастатические поражения в тканях и органах тела, отличных от легких. Предпочтительно, композиции согласно данному изобретению могут применяться для лечения рака легкого или клеточно-пролиферативных нарушений легких. Рак легкого может включать в себя все формы рака легкого. Рак легкого может включать в себя злокачественные неоплазмы легких, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак легкого может включать в себя мелкоклеточный рак легкого («МКРЛ», англ. «SCLC»), немелкоклеточный рак легкого («НМКРЛ», англ. «NSCLC»), плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, железисто-плоскоклеточную карциному и мезотелиому. Рак легкого может включать в себя «рубцовую карциному», бронхоальвеолярную карциному, гигантоклеточную карциному, веретенкоклеточную карциному и крупноклеточную нейроэндокринную карциному. Рак легкого может включать в себя неоплазмы легких, имеющие гистологическую и ультраструктурную гетерогенность (например, смешанные типы клеток).

Клеточно-пролиферативные нарушения легких могут включать в себя все формы клеточно-пролиферативных нарушений, поражающих клетки легких. Клеточно-пролиферативные нарушения легких могут включать в себя рак легкого, предраковые состояния легких. Клеточно-пролиферативные нарушения легких могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию легкого. Клеточно-пролиферативные нарушения легких могут включать в себя гиперплазию, вызванную асбестом, плоскоклеточную метаплазию и доброкачественную реактивную мезотелиальную метаплазию. Клеточно-пролиферативные нарушения легких могут включать в себя замену столбчатого эпителия многослойным плоским эпителием и дисплазию слизистой оболочки. Субъекты, подвергающиеся воздействию вдыхаемых вредных агентов окружающей среды, таких как сигаретный дым и асбест, могут подвергаться повышенному риску развития клеточно-пролиферативных нарушений легких. Предшествующие заболевания легких, которые могут предрасполагать людей к развитию клеточно-пролиферативных нарушений легких,

могут включать в себя хроническое интерстициальное заболевание легких, некротическое заболевание легких, склеродермию, ревматоидное заболевание, саркоидоз, интерстициальный пневмонит, туберкулез, повторные пневмонии, идиопатический фиброз легких, гранулематоз, асбестоз, фиброзирующий альвеолит и болезнь Ходжкина.

«Клеточно-пролиферативное нарушение толстой кишки» представляет собой клеточно-пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки толстой кишки. Предпочтительно, клеточно-пролиферативное нарушение толстой кишки представляет собой рак толстой кишки. Предпочтительно, композиции согласно данному изобретению могут применяться для лечения рака толстой кишки или клеточно-пролиферативных нарушений толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя все формы рака толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя спорадические и наследственные виды рака толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя злокачественные неоплазмы толстой кишки, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак толстой кишки может включать в себя аденокарциному, плоскоклеточную карциному и железисто-плоскоклеточную карциному. Рак толстой кишки может быть связан с наследственным синдромом, выбранным из группы, состоящей из наследственного неполипозного колоректального рака, семейного аденоматозного полипоза, синдрома Гарднера, синдрома Пейтца - Егерса, синдрома Турко и ювенильного полипоза. Рак толстой кишки может быть вызван наследственным синдромом, выбранным из группы, состоящей из наследственного неполипозного колоректального рака, семейного аденоматозного полипоза, синдрома Гарднера, синдрома Пейтца - Егерса, синдрома Турко и ювенильного полипоза.

Клеточно-пролиферативные нарушения толстой кишки могут включать в себя все формы клеточно-пролиферативных нарушений, поражающих клетки толстой кишки. Клеточно-пролиферативные нарушения толстой кишки могут включать в себя рак толстой кишки, предраковые состояния толстой кишки, аденоматозные полипы толстой кишки и метакронные поражения толстой кишки. Клеточно-пролиферативное нарушение толстой кишки может включать в себя аденому. Клеточно-пролиферативные нарушения толстой кишки могут характеризоваться гиперплазией, метаплазией и дисплазией толстой кишки. Предшествующие заболевания толстой кишки, которые могут предрасполагать людей к развитию клеточно-пролиферативных нарушений толстой кишки, могут включать в себя предшествующий рак толстой кишки. Текущее заболевание, которое может предрасполагать людей к развитию клеточно-пролиферативных нарушений толстой кишки, может включать в себя болезнь Крона и язвенный колит. Клеточно-пролиферативное нарушение толстой кишки может быть связано с мутацией в гене, выбранном из группы, состоящей из *p53*, *gas*, *FAP* и *DCC*. Индивидуум может иметь повышенный риск развития клеточно-пролиферативного нарушения толстой кишки вследствие наличия мутации в гене, выбранном из группы, состоящей из *p53*, *gas*, *FAP* и *DCC*.

«Клеточно-пролиферативное нарушение поджелудочной железы» представляет

собой клеточно-пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки поджелудочной железы. Клеточно-пролиферативные нарушения поджелудочной железы могут включать в себя все формы клеточно-пролиферативных нарушений, поражающих клетки поджелудочной железы. Клеточно-пролиферативные нарушения поджелудочной железы могут включать в себя рак поджелудочной железы, предрак или предраковое состояние поджелудочной железы, гиперплазию поджелудочной железы и дисплазию поджелудочной железы, доброкачественные новообразования или поражения поджелудочной железы и злокачественные новообразования или поражения поджелудочной железы, а также метастатические поражения в тканях и органах в организме, отличных от поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы включает в себя все формы рака поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы может включать в себя протоковую аденокарциному, железисто-плоскоклеточную карциному, плеоморфную гигантоклеточную карциному, муцинозную аденокарциному, остеокластоподобную гигантоклеточную карциному, муцинозную цистаденокарциному, ацинарную карциному, неклассифицированную крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, панкреатобластому, папиллярную неоплазму, муцинозную цистаденому, папиллярную кистозную неоплазму и серозную цистаденому. Рак поджелудочной железы может включать в себя неоплазмы поджелудочной железы, имеющие гистологическую и ультраструктурную гетерогенность (например, смешанные типы клеток).

«Клеточно-пролиферативное нарушение предстательной железы» представляет собой клеточно-пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки предстательной железы. Клеточно-пролиферативные нарушения предстательной железы могут включать в себя все формы клеточно-пролиферативных нарушений, поражающих клетки предстательной железы. Клеточно-пролиферативные нарушения предстательной железы могут включать в себя рак предстательной железы, предрак или предраковое состояние предстательной железы, доброкачественные новообразования или поражения предстательной железы и злокачественные новообразования или поражения предстательной железы, а также метастатические поражения в тканях и органах тела, отличных от предстательной железы. Клеточно-пролиферативные нарушения предстательной железы могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию предстательной железы.

«Клеточно-пролиферативное нарушение кожи» представляет собой клеточно-пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки кожи. Клеточно-пролиферативные нарушения кожи могут включать в себя все формы клеточно-пролиферативных нарушений, поражающих клетки кожи. Клеточно-пролиферативные нарушения кожи могут включать в себя предрак или предраковое состояние кожи, доброкачественные новообразования или поражения кожи, меланому, злокачественную меланому и другие злокачественные новообразования или поражения кожи, а также метастатические поражения в тканях и органах в организме, отличных от кожи. Клеточно-

пролиферативные нарушения кожи могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию кожи.

«Клеточно-пролиферативное нарушение яичника» представляет собой клеточно-пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки яичника. Клеточно-пролиферативные нарушения яичников могут включать в себя все формы клеточно-пролиферативных нарушений, поражающих клетки яичников. Клеточно-пролиферативные нарушения яичников могут включать в себя рак яичника, предрак или предраковое состояние яичника, доброкачественные новообразования или поражения яичника и злокачественные новообразования или поражения яичника, а также метастатические поражения в тканях и органах тела, отличных от яичника. Клеточно-пролиферативные нарушения кожи могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию клеток яичника.

«Клеточно-пролиферативное нарушение молочной железы» представляет собой клеточно-пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки молочной железы. Клеточно-пролиферативные нарушения молочной железы могут включать в себя все формы клеточно-пролиферативных нарушений, поражающих клетки молочной железы. Клеточно-пролиферативные нарушения молочной железы могут включать в себя рак молочной железы, предрак или предраковое состояние молочной железы, доброкачественные новообразования или поражения молочной железы и злокачественные новообразования или поражения молочной железы, а также метастатические поражения в тканях и органах тела, отличных от молочной железы. Клеточно-пролиферативные нарушения молочной железы могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию молочной железы.

«Клеточно-пролиферативное нарушение молочной железы» может представлять собой предраковое состояние молочной железы. Композиции согласно данному изобретению могут применяться для лечения предракового состояния молочной железы. Предраковое состояние молочной железы может включать в себя атипичную гиперплазию молочной железы, протоковую карциному *in situ* (DCIS), внутрипротоковую карциному, дольковую карциному *in situ* (LCIS), дольковую неоплазию и рост или поражение молочной железы стадии 0 или степени 0 (например, рак молочной железы стадии 0 или степени 0, или карцинома *in situ*). Стадия предракового состояния молочной железы может быть диагностирована в соответствии со схемой классификации TNM, принятой Американским объединенным онкологическим комитетом (AJCC), в которой первичной опухоли (T) присвоена стадия T0 или Tis; и в которой региональным лимфатическим узлам (N) присвоена стадия N0; и в которой отдаленному метастазированию (M) присвоена стадия M0.

Клеточно-пролиферативное нарушение молочной железы может представлять собой рак молочной железы. Предпочтительно, композиции согласно данному изобретению могут применяться для лечения рака молочной железы. Рак молочной железы включает в себя все формы рака молочной железы. Рак молочной железы может включать в себя первичный эпителиальный рак молочной железы. Рак молочной железы

может включать в себя рак, при котором в молочную железу вовлечены другие опухоли, такие как лимфома, саркома или меланома. Рак молочной железы может включать в себя карциному молочной железы, протоковую карциному молочной железы, дольковую карциному молочной железы, недифференцированную карциному молочной железы, филоидную цистосаркому молочной железы, ангиосаркому молочной железы и первичную лимфому молочной железы. Рак молочной железы может включать в себя стадию I, II, III, IV рака молочной железы. Протоковая карцинома молочной железы может включать в себя инвазивную карциному, инвазивную карциному *in situ* с преобладающим внутрипротоковым компонентом, воспалительный рак молочной железы и протоковую карциному молочной железы с гистологическим типом, выбранным из группы, состоящей из комедоидной, муцинозной (коллоидной), медуллярной, медуллярной с лимфоцитарным инфильтратом, папиллярной, скirrosной и трубчатой. Дольковая карцинома молочной железы может включать в себя инвазивную дольковую карциному с преобладающим компонентом *in situ*, инвазивную дольковую карциному и инфильтрирующую дольковую карциному. Рак молочной железы может включать в себя болезнь Паджета, болезнь Паджета с внутрипротоковой карциномой и болезнь Паджета с инвазивной протоковой карциномой. Рак молочной железы может включать в себя неоплазмы молочной железы, имеющие гистологическую и ультраструктурную гетерогенность (например, смешанные типы клеток).

Предпочтительно, соединение согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват могут применяться для лечения рака молочной железы. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может включать в себя наследственный рак молочной железы. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может включать в себя спорадический рак молочной железы. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может возникнуть у субъекта мужского пола. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может возникнуть у субъекта женского пола. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может возникнуть у субъекта женского пола в пременопаузе или у субъекта женского пола в постменопаузе. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может возникнуть у субъекта в возрасте 30 лет или старше, или у субъекта моложе 30 лет. Рак молочной железы, подлежащий лечению, возник у субъекта в возрасте 50 лет или старше, или у субъекта моложе 50 лет. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может возникнуть у субъекта в возрасте 70 лет или старше, или у субъекта моложе 70 лет.

Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован для выявления наследственной или спонтанной мутации в BRCA1, BRCA2 или p53. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован как имеющий амплификацию гена HER2/neu, как сверхэкспрессирующий HER2/neu или как имеющий низкий, средний или высокий уровень экспрессии HER2/neu. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован на основании маркера, выбранного из группы, состоящей из рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), рецептора

эпидермального фактора роста-2 человека, Ki-67, CA15-3, CA 27-29 и c-Met. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован как ER-неизвестный, ER-богатый или ER-бедный. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован как ER-отрицательный или ER-положительный. ER-типирование рака молочной железы может быть выполнено с помощью любого воспроизводимого способа. ER-типирование рака молочной железы может быть выполнено так, как указано в публикации *Onkologie* 27: 175-179 (2004). Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован как PR-неизвестный, PR-богатый или PR-бедный. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован как PR-отрицательный или PR-положительный. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован как рецептор-положительный или рецептор-отрицательный. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть типирован как ассоциированный с высокими уровнями в крови CA 15-3 или CA 27-29, или обоих.

Рак молочной железы, подлежащий лечению, может включать в себя локализованную опухоль молочной железы. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может включать в себя опухоль молочной железы, которая связана с отрицательной биопсией сторожевого лимфатического узла (СЛУ, англ. «SLN»). Рак молочной железы, подлежащий лечению, может включать в себя опухоль молочной железы, которая связана с положительной биопсией сторожевого лимфатического узла (СЛУ). Рак молочной железы, подлежащий лечению, может включать в себя опухоль молочной железы, которая связана с одним или большим числом положительных подмышечных лимфатических узлов, при этом стадия указанных подмышечных лимфатических узлов была определена любым применимым способом. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может включать в себя опухоль молочной железы, которая была типирована как имеющая отрицательный статус поражения узла (например, без поражения узла) или положительный статус поражения узла (например, с поражением узла). Рак молочной железы, подлежащий лечению, может включать в себя опухоль молочной железы, которая дала метастазы в другие части тела. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть классифицирован как имеющий метастазы в участке, выбранном из группы, состоящей из костей, легких, печени или головного мозга. Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть классифицирован в соответствии с характеристикой, выбранной из группы, состоящей из метастатического, локализованного, регионального, локально-регионального, местнораспространенного, отдаленного, многоцентрового, двустороннего, ипсилатерального, контралатерального, впервые диагностированного, рецидивирующего и неоперабельного.

Соединение или композиция согласно данному изобретению или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват могут применяться для лечения или профилактики клеточно-пролиферативного нарушения молочной железы или для лечения или профилактики рака молочной железы у субъекта, имеющего повышенный риск развития рака молочной

железы по сравнению с популяцией в целом. Субъектом с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом является субъект женского пола, имеющий в семейном анамнезе или в личном анамнезе рак молочной железы. Субъектом с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом является субъект женского пола, имеющий мутацию зародышевой линии или спонтанную мутацию в BRCA1 или BRCA2, или в обоих. Субъектом с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом является субъект женского пола, имеющий в семейном анамнезе рак молочной железы и имеющий мутацию зародышевой линии или спонтанную мутацию в BRCA1 или BRCA2, или в обоих. Субъектом с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом является женщина старше 30 лет, старше 40 лет, старше 50 лет, старше 60 лет, старше 70 лет, старше 80 лет или старше 90 лет. Субъектом с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с популяцией в целом является субъект, имеющий атипичную гиперплазию молочной железы, протоковую карциному *in situ* (DCIS), внутрим протоковую карциному, дольковую карциному *in situ* (LCIS), дольковую неоплазию, или рост или поражение молочной железы стадии 0 (например, рак молочной железы стадии 0 или степени 0, или карцинома *in situ*).

Рак молочной железы, подлежащий лечению, может быть гистологически классифицирован в соответствии с системой Скарффа - Блума - Ричардсона, в которой опухоли молочной железы присвоена оценка количества митозов 1, 2 или 3; оценка ядерного плеоморфизма 1, 2 или 3; и оценка образования канальцев 1, 2, или 3; и общая оценка Скарффа - Блума - Ричардсона составляет от 3 до 9. Раку молочной железы, который подлежит лечению, может быть присвоена степень опухоли в соответствии с Международной консенсусной группой по лечению рака молочной железы, выбранная из группы, состоящей из степени 1, степени 1-2, степени 2, степени 2-3 или степени 3.

Онкологическому заболеванию, подлежащему лечению, может быть присвоена стадия в соответствии с системой классификации Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) TNM, в которой опухоли (T) присвоена стадия TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c или T4d; и в которой регионарным лимфатическим узлам (N) присвоена стадия NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b или N3c; и в которой отдаленным метастазами (M) может быть присвоена стадия MX, M0 или M1. Онкологическому заболеванию, подлежащему лечению, может быть присвоена стадия в соответствии с системой классификации Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) TNM, такая как стадия I, стадия I, стадия IIb, стадия II, стадия IIb, стадия IIc или стадия IV. Онкологическому заболеванию, подлежащему лечению, может быть присвоена оценка в соответствии с классификацией AJCC, такая как степень GX (например, степень не может быть оценена), степень 1, степень 2, степень 3 или степень 4. Онкологическому заболеванию, подлежащему лечению, может быть присвоена стадия в соответствии с классификацией патологий AJCC (PN), такая как pNX, pN0, PN0 (I-), PN0 (I+), PN0 (mol-), PN0 (mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2,

pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b или pN3c.

Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может включать в себя опухоль, которая, как было определено, имеет меньше чем или около 2 сантиметров в диаметре. Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может включать в себя опухоль, которая, как было определено, имеет от около 2 до около 5 сантиметров в диаметре. Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может включать в себя опухоль, которая, как было определено, имеет больше чем или около 3 сантиметров в диаметре. Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может включать в себя опухоль, которая, как было определено, имеет больше чем 5 сантиметров в диаметре. Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может быть классифицировано по внешнему виду на основании микроскопии как хорошо дифференцированный, умеренно дифференцированный, слабо дифференцированный или недифференцированный рак. Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может быть классифицировано по внешнему виду на основании микроскопии в отношении количества митозов (например, количества делений клеток) или ядерного плеоморфизма (например, изменения в клетках). Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может быть классифицировано по внешнему виду на основании микроскопии как рак, связанный с участками некроза (например, с участками отмирающих или дегенерирующих клеток). Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может быть классифицировано как рак, имеющий аномальный кариотип, имеющий аномальное количество хромосом или имеющий одну или большее число хромосом, которые являются аномальными по внешнему виду. Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может быть классифицировано как анеуплоидный, триплоидный, тетраплоидный рак или как рак, имеющий измененную плоидность. Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может быть классифицировано как рак, имеющий хромосомную транслокацию, либо делецию или дупликацию всей хромосомы, или область делеции, дупликации или амплификации части хромосомы.

Оценка онкологического заболевания, подлежащего лечению, может быть осуществлена с помощью ДНК-цитометрии, проточной цитометрии или отображающей цитометрии. Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может быть типировано как рак, имеющий 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% клеток на синтетической стадии клеточного деления (например, в S-фазе клеточного деления). Онкологическое заболевание, подлежащее лечению, может быть типировано как рак, имеющий низкую долю клеток в S-фазе или высокую долю клеток в S-фазе.

При употреблении в контексте данного документа «нормальная клетка» представляет собой клетку, которая не может быть классифицирована как часть «клеточно-пролиферативного нарушения». В нормальной клетке отсутствует нерегулируемый или аномальный рост, или и то, и другое, что может привести к развитию нежелательного состояния или заболевания. Предпочтительно, нормальная клетка обладает нормально функционирующими механизмами регуляции контрольных точек

клеточного цикла.

При употреблении в контексте данного документа «приведение клетки в контакт» относится к ситуации, при которой соединение или другая композиция вещества находится в непосредственном контакте с клеткой или находится достаточно близко, чтобы вызвать желательный биологический эффект в клетке.

При употреблении в контексте данного документа «соединение-кандидат» или «соединение согласно данному изобретению» относится к соединению формулы (I), (II), (III) или (IV), или их фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, пролекарству, метаболиту, полиморфу или сольвату, которые были или будут исследованы в одном или большем числе биологических анализов *in vitro* или *in vivo* с целью определения того, может ли указанное соединение вызвать желательный биологический или медицинский ответ в клетке, ткани, системе, животном или человеке, который требуется исследователю или клиницисту. Соединение-кандидат представляет собой соединение согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват. Указанный биологический или медицинский ответ может представлять собой лечение онкологического заболевания. Указанный биологический или медицинский ответ может представлять собой лечение или профилактику клеточно-пролиферативного нарушения. Биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать в себя, но не ограничиваются ими, анализы ферментативной активности, анализы сдвига электрофоретической подвижности, анализы репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в данном документе.

При употреблении в контексте данного документа термин «лечение» или «лечить» описывает уход и заботу о пациенте с целью борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или нарушением, и включает в себя введение соединения согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита, полиморфа или сольвата для облегчения симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или нарушения, или для устранения заболевания, патологического состояния или нарушения.

Композиция согласно данному изобретению или ее фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват могут применяться также для профилактики заболевания, патологического состояния или нарушения. При употреблении в контексте данного документа «профилактика» или «предотвращение» описывают уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, патологического состояния или нарушения.

При употреблении в контексте данного документа термин «облегчение» предназначен для описания процесса, посредством которого уменьшается тяжесть признака или симптома нарушения. Важно отметить, что признак или симптом можно облегчить без их устранения. В предпочтительном варианте осуществления введение фармацевтических композиций согласно данному изобретению приводит к устранению

признака или симптома, однако устранение не является необходимым. Ожидается, что эффективные дозы уменьшают тяжесть признака или симптома. Например, признак или симптом такого нарушения, как онкологическое заболевание, которое может возникать во множестве участков, облегчается, если тяжесть онкологического заболевания уменьшается по меньшей мере в одном из множества участков.

При употреблении в контексте данного документа термин «тяжесть» предназначен для описания возможности опухоли трансформироваться из предракового или доброкачественного состояния в злокачественное состояние. В качестве альтернативы или в дополнение, термин «тяжесть» предназначен для описания стадии онкологического заболевания, например, в соответствии с системой TNM (принятой Международным союзом по борьбе с онкологическими заболеваниями (UICC) и Американским объединенным онкологическим комитетом (AJCC)) или другими способами, признанными в данной области техники. «Стадия онкологического заболевания» относится к степени или тяжести онкологического заболевания, основанной на таких факторах, как расположение первичной опухоли, размер опухоли, число опухолей и поражение лимфатических узлов (распространение рака в лимфатические узлы). В качестве альтернативы или в дополнение, термин «тяжесть» предназначен для описания степени опухоли с помощью способов, признанных в данной области техники (см. Национальный институт онкологии США, www.cancer.gov). Степень опухоли представляет собой систему, используемую для классификации раковых клеток с точки зрения того, насколько ненормально они выглядят под микроскопом и насколько быстро опухоль может расти и распространяться. При определении степени опухоли учитываются многие факторы, включая структуру и характер роста клеток. Конкретные факторы, используемые для определения степени опухоли, варьируют в зависимости от каждого типа онкологического заболевания. Термин «тяжесть» описывает также гистологическую оценку, называемую также дифференцировкой, которая относится к тому, насколько опухолевые клетки напоминают нормальные клетки того же типа ткани (см. Национальный институт онкологии США, www.cancer.gov). Кроме того, «тяжесть» описывает оценку ядра, которая относится к размеру и форме ядра в опухолевых клетках и проценту делящихся опухолевых клеток (см. Национальный институт онкологии США, www.cancer.gov).

В другом аспекте данного изобретения «тяжесть» описывает степень, в которой опухоль секретирует факторы роста, разрушает внеклеточный матрикс, становится васкуляризированной, теряет адгезию к соседним тканям или метастазирует. Более того, «тяжесть» описывает число участков тела, в которые метастазировала первичная опухоль. Наконец, «тяжесть» включает в себя сложность лечения опухолей различных типов и расположений. Например, неоперабельные опухоли - те виды рака, которые имеют больший доступ к нескольким системам организма (гематологические и иммунологические опухоли), а также те, которые наиболее устойчивы к традиционным способам лечения, считаются наиболее тяжелыми. В указанных ситуациях продление

продолжительности жизни субъекта и/или уменьшение боли, снижение доли раковых клеток или ограничение клеток одной системой и улучшение стадии онкологического заболевания/степени опухоли/гистологической оценки/оценки ядра считаются облегчением признака или симптома онкологического заболевания.

При употреблении в контексте данного документа термин «симптом» определяется как признак заболевания, болезни, травмы или того, что в организме что-то нарушено. Симптомы ощущаются или замечаются человеком, испытывающим соответствующий симптом, но могут не быть легко замеченными другими. Указанные «другие» определяются как специалисты, не относящиеся к сфере здравоохранения.

При употреблении в контексте данного документа термин «признак» также определяется как указание на то, что в организме что-то нарушено. Но признаки определяются как то, что может быть замечено врачом, медсестрой или другим медицинским работником.

Онкологические заболевания - это группа заболеваний, которые могут вызывать почти любой признак или симптом. Признаки и симптомы будут зависеть от того, где локализован рак, от размеров рака и того, насколько сильно он влияет на близлежащие органы или структуры. Если рак распространяется (дает метастазы), то симптомы могут проявляться в разных частях тела.

Нарушение, в котором играет роль SRC-опосредованное метилирование белка, может представлять собой неврологическое заболевание. Следовательно, соединение согласно данному изобретению может также применяться для лечения неврологических заболеваний, таких как эпилепсия, шизофрения, биполярное расстройство, или других психологических и/или психических нарушений, нейропатий, атрофии скелетных мышц и нейродегенеративных заболеваний, например, нейродегенеративного заболевания. Иллюстративные нейродегенеративные заболевания включают в себя болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона. Другой класс нейродегенеративных заболеваний включает в себя заболевания, вызванные, по меньшей мере частично, агрегацией полиглутамина. Заболевания данного класса включают в себя: болезнь Хантингтона, спинобульбарную мышечную атрофию (СБМА, англ. «SBMA», или болезнь Кеннеди), дентаторубропаллидолюисову атрофию (ДРПЛА, англ. «DRPLA»), спиноцеребеллярную атаксию 1 (SCA1), спиноцеребеллярную атаксию 2 (SCA2), болезнь Мачадо - Джозефа (БМД, англ. «MJD»; SCA3), спиноцеребеллярную атаксию 6 (SCA6), спиноцеребеллярную атаксию 7 (SCA7) и спиноцеребеллярную атаксию 12 (SCA12).

Любое другое заболевание, при котором определенную роль играет SRC-опосредованное эпигенетическое метилирование, может поддаваться лечению или профилактике с применением композиций и способов, описанных в данном документе.

Лечение онкологического заболевания может привести к уменьшению размера опухоли. Уменьшение размера опухоли может также называться «регрессией опухоли». Предпочтительно, после лечения размер опухоли уменьшается на 5% или больше по

сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно, размер опухоли уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно - уменьшается на 50% или больше; и наиболее предпочтительно - уменьшается больше чем на 75% или больше. Размер опухоли может быть измерен с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Размер опухоли может быть измерен как диаметр опухоли.

Лечение онкологического заболевания может привести к уменьшению объема опухоли. Предпочтительно, после лечения объем опухоли уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно, объем опухоли уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно - уменьшается на 50% или больше; и наиболее предпочтительно - уменьшается больше чем на 75% или больше. Объем опухоли может быть измерен с помощью любого воспроизводимого способа измерения.

Лечение онкологического заболевания может привести к уменьшению количества опухолей. Предпочтительно, после лечения количество опухолей уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно, количество опухолей уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно - уменьшается на 50% или больше; и наиболее предпочтительно - уменьшается больше чем на 75%. Количество опухолей может быть измерено с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Количество опухолей может быть измерено путем подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом, или при определенном увеличении. Предпочтительно, указанное увеличение является 2-кратным, 3-кратным, 4-кратным, 5-кратным, 10-кратным или 50-кратным.

Лечение онкологического заболевания может привести к уменьшению количества метастатических поражений в других тканях или органах, удаленных от первичной опухоли. Предпочтительно, после лечения количество метастатических поражений уменьшается на 5% или больше по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно, количество метастатических поражений уменьшается на 10% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 20% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 30% или больше; более предпочтительно - уменьшается на 40% или больше; еще более предпочтительно - уменьшается на 50% или больше; и наиболее предпочтительно - уменьшается больше чем на 75%. Количество метастатических поражений может быть измерено с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Количество метастатических поражений может быть измерено путем

подсчета метастатических поражений, видимых невооруженным глазом или при определенном увеличении. Предпочтительно, указанное увеличение составляет 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х.

Лечение онкологического заболевания может привести к увеличению средней продолжительности выживания популяции пролеченных субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Предпочтительно, средняя продолжительность выживания увеличивается больше чем на 30 суток; более предпочтительно - больше чем на 60 суток; более предпочтительно - больше чем на 90 суток; и наиболее предпочтительно - больше чем на 120 суток. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может быть измерено любым воспроизводимым способом. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может быть измерено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала лечения активным соединением. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может также быть измерено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после завершения первого курса лечения активным соединением.

Лечение онкологического заболевания может привести к увеличению среднего времени выживания популяции пролеченных субъектов по сравнению с популяцией непролеченных субъектов. Предпочтительно, средняя продолжительность выживания увеличивается больше чем на 30 суток; более предпочтительно - больше чем на 60 суток; более предпочтительно - больше чем на 90 суток; и наиболее предпочтительно - больше чем на 120 суток. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может быть измерено любым воспроизводимым способом. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может быть измерено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала лечения активным соединением. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может также быть измерено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после завершения первого курса лечения активным соединением.

Лечение онкологического заболевания может привести к увеличению средней продолжительности выживания популяции пролеченных субъектов по сравнению с популяцией, получающей монотерапию лекарственным средством, которое не является соединением согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, пролекарством, метаболитом, аналогом или производным. Предпочтительно, средняя продолжительность выживания увеличивается больше чем на 30 суток; более предпочтительно - больше чем на 60 суток; более предпочтительно - больше чем на 90 суток; и наиболее предпочтительно - больше чем на 120 суток. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может быть измерено любым воспроизводимым способом. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может быть измерено, например, путем расчета для популяции средней

продолжительности выживания после начала лечения активным соединением. Увеличение средней продолжительности выживания популяции может также быть измерено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после завершения первого курса лечения активным соединением.

Лечение онкологического заболевания может привести к снижению уровня смертности популяции пролеченных субъектов по сравнению с популяцией, получающей только носитель. Лечение онкологического заболевания может привести к снижению уровня смертности популяции пролеченных субъектов по сравнению с популяцией непролеченных субъектов. Лечение онкологического заболевания может привести к снижению уровня смертности популяции пролеченных субъектов по сравнению с популяцией, получающей монотерапию лекарственным средством, которое не является соединением согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, пролекарством, метаболитом, аналогом или производным. Предпочтительно, уровень смертности снижается больше чем на 2%; более предпочтительно - больше чем на 5%; более предпочтительно - больше чем на 10%; и наиболее предпочтительно - больше чем на 25%. Снижение уровня смертности популяции пролеченных субъектов может быть измерено любым воспроизводимым способом. Снижение уровня смертности популяции можно измерить, например, путем расчета для популяции среднего числа смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после начала лечения активным соединением. Снижение уровня смертности популяции может также быть измерено, например, путем расчета для популяции среднего числа смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после завершения первого курса лечения активным соединением.

Лечение онкологического заболевания может привести к снижению скорости роста опухоли. Предпочтительно после лечения скорость роста опухоли снижается по меньшей мере на 5% по сравнению с данным показателем до лечения; более предпочтительно, скорость роста опухоли снижается по меньшей мере на 10%; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 20%; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 30%; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 40%; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 50%; еще более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 50%; и наиболее предпочтительно - снижается по меньшей мере на 75%. Скорость роста опухоли может быть измерена с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Скорость роста опухоли может быть измерена на основании изменения диаметра опухоли в единицу времени.

Лечение онкологического заболевания может привести к повторному росту опухоли. Предпочтительно, после лечения повторный рост опухоли составляет меньше чем 5%; более предпочтительно, повторный рост опухоли составляет меньше чем 10%; более предпочтительно - меньше чем 20%; более предпочтительно - меньше чем 30%; более предпочтительно - меньше чем 40%; более предпочтительно - меньше чем 50%; еще более предпочтительно - меньше чем 50%; и наиболее предпочтительно - меньше чем

75%. Повторный рост опухоли может быть измерен с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Повторный рост опухоли измеряют, например, путем измерения увеличения диаметра опухоли после предшествующего уменьшения размеров опухоли, которое последовало после лечения. О снижении повторного роста опухоли свидетельствует отсутствие рецидива опухоли после прекращения лечения.

Лечение или профилактика клеточного пролиферативного нарушения может привести к снижению скорости клеточной пролиферации. Предпочтительно, после лечения скорость клеточной пролиферации снижается по меньшей мере на 5%; более предпочтительно - по меньшей мере на 10%; более предпочтительно - по меньшей мере на 20%; более предпочтительно - по меньшей мере на 30%; более предпочтительно - по меньшей мере на 40%; более предпочтительно - по меньшей мере на 50%; еще более предпочтительно - по меньшей мере на 50%; и наиболее предпочтительно - по меньшей мере на 75%. Скорость клеточной пролиферации может быть измерена с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Скорость клеточной пролиферации измеряют, например, путем измерения количества делящихся клеток в образце ткани в единицу времени.

Лечение или профилактика клеточного пролиферативного нарушения может привести к снижению доли пролиферирующих клеток. Предпочтительно, после лечения доля пролиферирующих клеток снижается по меньшей мере на 5%; более предпочтительно - по меньшей мере на 10%; более предпочтительно - по меньшей мере на 20%; более предпочтительно - по меньшей мере на 30%; более предпочтительно - по меньшей мере на 40%; более предпочтительно - по меньшей мере на 50%; еще более предпочтительно - по меньшей мере на 50%; и наиболее предпочтительно - по меньшей мере на 75%. Доля пролиферирующих клеток может быть измерена с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Предпочтительно, долю пролиферирующих клеток измеряют, например, путем количественного определения количества делящихся клеток по отношению к количеству неделящихся клеток в образце ткани. Доля пролиферирующих клеток может быть эквивалентна митотическому индексу.

Лечение или профилактика клеточного пролиферативного нарушения может привести к уменьшению размера области или зоны клеточной пролиферации. Предпочтительно, после лечения размер области или зоны клеточной пролиферации уменьшается по меньшей мере на 5% по сравнению с ее размером до лечения; более предпочтительно - уменьшается по меньшей мере на 10%; более предпочтительно - уменьшается по меньшей мере на 20%; более предпочтительно - уменьшается по меньшей мере на 30%; более предпочтительно - уменьшается по меньшей мере на 40%; более предпочтительно - уменьшается по меньшей мере на 50%; еще более предпочтительно - уменьшается по меньшей мере на 50%; и наиболее предпочтительно - уменьшается по меньшей мере на 75%. Размер области или зоны клеточной пролиферации может быть измерен с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Размер области или зоны клеточной пролиферации может быть измерен как диаметр или ширина области или

зоны клеточной пролиферации.

Лечение или профилактика клеточного пролиферативного нарушения может привести к уменьшению числа или доли клеток, имеющих аномальный внешний вид или морфологию. Предпочтительно, после лечения число клеток, имеющих аномальную морфологию, снижается по меньшей мере на 5% по сравнению с их числом до лечения; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 10%; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 20%; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 30%; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 40%; более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 50%; еще более предпочтительно - снижается по меньшей мере на 50%; и наиболее предпочтительно - снижается по меньшей мере на 75%. Аномальный внешний вид или морфология клеток могут быть измерены с помощью любого воспроизводимого способа измерения. Аномальная клеточная морфология может быть измерена с помощью микроскопии, например, с использованием инвертированного микроскопа для культуры тканей. Аномальная клеточная морфология может принимать форму ядерного плейоморфизма.

При употреблении в контексте данного документа термин «селективно» означает тенденцию встречаться с более высокой частотой в одной популяции, чем в другой популяции. Сравнимые популяции могут быть клеточными популяциями. Предпочтительно, соединение согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват действуют селективно на раковую или предраковую клетку, но не на нормальную клетку. Предпочтительно, соединение согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват действуют селективно для модуляции одной молекулярной мишени (например, целевую протеинметилтрансферазу), но не модулируют значительным образом другую молекулярную мишень (например, нецелевую протеинметилтрансферазу). В данном изобретении также представлен способ селективного ингибирования активности фермента, такого как протеинметилтрансфераза. Предпочтительно, событие происходит селективно в популяции А по сравнению с популяцией В, если оно происходит больше чем в два раза чаще в популяции А по сравнению с популяцией В. Событие происходит селективно, если оно происходит большее чем в пять раз чаще в популяции А. Событие происходит селективно, если оно происходит больше чем в десять раз чаще в популяции А; более предпочтительно - больше чем в пятьдесят раз; еще более предпочтительно - больше чем в 100 раз; и наиболее предпочтительно - больше чем в 1000 раз чаще в популяции А по сравнению с популяцией В. Например, можно сказать, что гибель клеток происходит селективно в раковых клетках, если она происходит в раковых клетках больше чем в два раза чаще по сравнению с нормальными клетками.

В определенных вариантах осуществления композиция согласно данному изобретению (например, композиция, содержащая любое из соединений формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемую соль) и один или большее число

других терапевтических агентов, таких как преднизон, могут модулировать активность молекулярной мишени (например, целевой протеинметилтрансферазы). «Модулирование» означает стимулирование или ингибирование активности молекулярной мишени. Предпочтительно, соединение согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват модулируют активность молекулярной мишени, если они стимулируют или ингибируют активность указанной молекулярной мишени по меньшей мере в 2 раза по сравнению с активностью указанной молекулярной мишени в тех же условиях, но без присутствия только указанного соединения. Более предпочтительно, соединение согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват модулируют активность молекулярной мишени, если они стимулируют или ингибируют активность указанной молекулярной мишени по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз относительно активности указанной молекулярной мишени в тех же условиях, но без присутствия только указанного соединения. Активность молекулярной мишени может быть измерена с помощью любого воспроизводимого способа. Активность молекулярной мишени может быть измерена *in vitro* или *in vivo*. Например, активность молекулярной мишени может быть измерена *in vitro* с помощью анализа ферментативной активности или анализа связывания ДНК, или активность молекулярной мишени может быть измерена *in vivo* путем анализа экспрессии репортерного гена.

Композиция согласно данному изобретению не модулирует значительным образом активность молекулярной мишени, если добавление соединения не стимулирует или не ингибирует активность молекулярной мишени больше чем на 10% по сравнению с активностью указанной молекулярной мишени в тех же условиях, но без присутствия только указанного соединения.

При употреблении в контексте данного документа термин «изоферментная селективность» означает преимущественное ингибирование или стимуляцию первой изоформы фермента по сравнению со второй изоформой фермента (например, преимущественное ингибирование или стимуляция изофермента протеинметилтрансферазы-альфа по сравнению с изоферментом протеинметилтрансфераза-бета). Предпочтительно, соединение согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват демонстрируют по меньшей мере четырехкратное различие, предпочтительно - десятикратное различие, более предпочтительно - пятидесятикратное различие в дозе, требуемой для достижения биологического эффекта. Предпочтительно, соединение согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, метаболит, полиморф или сольват демонстрируют указанное различие во всем диапазоне ингибирования, и указанное различие иллюстрируется показателем IC₅₀, т. е. 50% ингибирования, в отношении представляющей интерес молекулярной мишени.

Доставка композиции согласно данному изобретению в клетку или в организм субъекта, нуждающегося в этом, может привести к модуляции (т. е. стимуляции или ингибированию) активности представляющей интерес протеинметилтрансферазы.

Доставка соединения согласно данному изобретению, например, композиции, содержащей любое из соединений формулы (I), (II), (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемую соль, и один или большее число других терапевтических агентов, таких как преднизон, в клетку или в организм субъекта, нуждающегося в этом, приводит к модуляции (т. е. стимуляции или ингибированию) активности внутриклеточной мишени (например, субстрата). Несколько внутриклеточных мишеней могут быть модулированы соединениями согласно данному изобретению, включая, но не ограничиваясь ей, протеинметилтрансферазу.

«Активация» относится к приведению композиции соединения (например, белка или нуклеиновой кислоты) в состояние, подходящее для выполнения желательной биологической функции. Композиция соединения, способная быть активированной, также имеет неактивированное состояние. Активированная композиция соединения может выполнять ингибирующую или стимулирующую биологическую функцию, или и ту, и другую.

«Повышение» относится к увеличению желательной биологической активности композиции соединения (например, белка или нуклеиновой кислоты). Повышение может происходить за счет увеличения концентрации композиции соединения.

При употреблении в контексте данного документа «путь контрольной точки клеточного цикла» относится к биохимическому пути, который участвует в модуляции контрольной точки клеточного цикла. Путь контрольной точки клеточного цикла может оказывать стимулирующее или ингибирующее действие, или и то, и другое, на одну или большее число функций, содержащих контрольную точку клеточного цикла. Путь контрольной точки клеточного цикла состоит по меньшей мере из двух композиций соединения, предпочтительно белков, обе из которых способствуют модуляции контрольной точки клеточного цикла. Путь контрольной точки клеточного цикла может быть активирован посредством активации одного или большего числа участников пути контрольной точки клеточного цикла. Предпочтительно, путь контрольной точки клеточного цикла представляет собой биохимический сигнальный путь.

При употреблении в контексте данного документа термин «регулятор контрольной точки клеточного цикла» относится к композиции соединения, которая может функционировать, по меньшей мере частично, в модуляции контрольной точки клеточного цикла. Регулятор контрольной точки клеточного цикла может оказывать стимулирующее или ингибирующее действие, или и то, и другое, на одну или большее число функций, содержащих контрольную точку клеточного цикла. Регулятор контрольной точки клеточного цикла может быть белком или не белком.

Лечение онкологического заболевания или клеточно-пролиферативного нарушения может привести к гибели клеток, и предпочтительно, гибель клеток приводит к

уменьшению числа клеток в популяции по меньшей мере на 10%. Более предпочтительно, гибель клеток означает уменьшение по меньшей мере на 20%; более предпочтительно - уменьшение по меньшей мере на 30%; более предпочтительно - уменьшение по меньшей мере на 40%; более предпочтительно - уменьшение по меньшей мере на 50%; наиболее предпочтительно - уменьшение по меньшей мере на 75%. Число клеток в популяции может быть измерено с помощью любого воспроизводимого способа. Число клеток в популяции может быть измерено с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS), иммунофлуоресцентной микроскопии и световой микроскопии. Способы измерения гибели клеток являются такими, как представлено в работе Li et al., Proc Natl Acad Sci U.S.A. 100 (5): 2674-8, 2003. В одном аспекте гибель клеток происходит путем апоптоза.

Предпочтительно, эффективное количество композиции согласно данному изобретению или ее фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита, полиморфа или сольвата не является в значительной степени цитотоксичным для нормальных клеток. Терапевтически эффективное количество соединения не является в значительной степени цитотоксичным для нормальных клеток, если введение указанного соединения в терапевтически эффективном количестве не вызывает гибель клеток больше чем в 10% нормальных клеток. Терапевтически эффективное количество соединения не влияет в значительной степени на жизнеспособность нормальных клеток, если введение указанного соединения в терапевтически эффективном количестве не вызывает гибель клеток больше чем в 10% нормальных клеток. В одном аспекте гибель клеток происходит путем апоптоза.

Приведение клетки в контакт с композицией согласно данному изобретению или с ее фармацевтически приемлемой солью, пролекарством, метаболитом, полиморфом или сольватом может селективно индуцировать или активировать гибель раковых клеток. Введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита, полиморфа или сольвата может селективно индуцировать или активировать гибель раковых клеток. Приведение клетки в контакт с композицией согласно данному изобретению или с ее фармацевтически приемлемой солью, пролекарством, метаболитом, полиморфом или сольватом может селективно индуцировать гибель клеток в одном или большем числе типов клеток, пораженных клеточно-пролиферативным нарушением. Предпочтительно, введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции согласно данному изобретению или ее фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита, полиморфа или сольвата, селективно индуцирует гибель клеток в одном или большем числе типов клеток, пораженных клеточно-пролиферативным нарушением.

Следующие ниже примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления данного изобретения. Они никоим образом не предназначены для ограничения данного изобретения. Предполагается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Процесс изоляции и очистки активного компонента из *Vernonia cinerea* (сахадери):

Растительный материал и подготовка образцов

Свежесобранное цельное растение сахадеви нарезали на фрагменты и тщательно промывали в воде с последующим измельчением в миксере-измельчителе для получения водной суспензии. Суспензию фильтровали через муслиновую ткань с последующим высокоскоростным центрифугированием (15000 x g в течение 30 минут) для удаления любого дебриса. Водный экстракт подвергали обработке хлороформом (1:1 в/в, 3X) для отделения хлорофилла и других органических компонентов. Следовое количество хлороформа удаляли из водной части ротационным выпариванием. Затем водную часть подвергали осаждению этанолом путем ее обработки 100%-ным охлажденным льдом этанолом для осаждения белков и нуклеиновых кислот. Следовое количество этанола затем удаляли ротационным выпариванием с последующей сублимационной сушкой водной части в сублимационной сушилке. Полученный неочищенный порошок хранили в герметичном контейнере при комнатной температуре. 50 г сырого неочищенного порошка *Vernonia cinerea* добавляли к 500 мл очищенной с помощью Milli Q воды и выдерживали в течение ночи при осторожном перемешивании. Надосадочную жидкость декантировали и сушили в сублимационной сушилке. Водорастворимый высушенный порошок использовали в биоанализе для проверки его активности, прежде чем приступить к дальнейшей последующей очистке. Высушенный порошок водного экстракта дополнительно ресуспендировали в 500 мл метанола и выдерживали при перемешивании в течение двух часов при температуре окружающей среды. Метаноловый экстракт дополнительно высушивали. Высушенный метаноловый экстракт дополнительно анализировали на активность с использованием биологического анализа

Схема технологического процесса

Технологический процесс очистки вместе с параметрами процесса и ролью каждого этапа представлен ниже.

Параметр процесса	Этап процесса	Внутрипроизводственные испытания
Смола: Capto adhere ImpRes Высота слоя: 15 см $\pm$ 10% Диаметр колонки: 32 мм Объем слоя: ~120 мл Время пребывания: ~ 4 мин Рабочая скорость потока: ~30 мл/мин Уравновешивающий буфер:	Этап захвата (мультимодальная хроматография)	ОФ-ВЭЖХ элюированных фракций

буфер с 50 мМ ацетата натрия, рН 5,5 Элюирующий буфер: буфер с 50 мМ ацетата натрия, 300 мМ NaCl, рН 5,5 Раствор для восстановления и обеззараживания: раствор с 1М NaOH, 2М NaCl Раствор для хранения колонки: 20% этанол или 10% NaOH. Элюирование: линейный градиент с 0-50% элюирующего буфера Сбор элюата: для длины пути в 2 мм в проточной УФ-кювете собирали элюированную фракцию объемом в пять объемов 120-миллилитровой колонки после постзагрузочной промывки		
Смола: Puritas C18, 100A° Высота слоя: 25 см Диаметр колонки: 50 мм Объем слоя: ~480 мл Время пребывания: ~ 10 мин Рабочая скорость потока: ~ 48 мл/мин Уравновешивающий буфер: 0,1% уксусная кислота Элюирующий буфер: 0,1% уксусная кислота в 85% ацетонитриле Раствор для восстановления и обеззараживания: 90% ацетонитрил	Промежуточный этап (препаративная ОФ-ВЭЖХ)	ОФ-ВЭЖХ элюированных фракций и биоанализ после сушки

Раствор для хранения колонки: 60% ацетонитрил Элюирование: линейный градиент с 0-100% элюирующего буфера в течение 100 мин Сбор элюата: фракции по 1 мин каждая, собранные через 34 минуты		
Смола: Capto adhere ImpRes Высота слоя: ~5 см ± 10% Диаметр колонки: 11 мм Объем слоя: ~5 мл Время пребывания: ~4 мин Рабочая скорость потока: 1,25 мл/мин Уравновешивающий буфер: 50 mM ацетата натрия, pH 5,5 Элюирующий буфер: буфер с 50 mM ацетата натрия, 300 mM NaCl, pH 5,5 Раствор для восстановления и обеззараживания: раствор с 1M NaOH, 2M NaCl Раствор для хранения колонки: 20% этанол или 10% NaOH. Элюирование: линейный градиент с 0-33% элюирующего буфера в объеме 10 колонок, затем 33-50% элюирующий буфер в объеме 3 колонок. Сбор элюата: для длины пути в 2 мм в проточной УФ-кювете собирали элюированную фракцию	Этап тонкой очистки (мультиמודальная хроматография)	

объемом в 1 мл каждая при 20 mAu восходящая до 20 mAu нисходящая		
Смола: PharmPrep® P 100 RP-18e (10 мкм) Высота слоя: 15 см Диаметр колонки: 4,6 мм Объем слоя: ~4,2 мл Время пребывания: ~ 8 мин Рабочая скорость потока: ~ 0,5 мл/мин Уравновешивающий буфер: 0,1% уксусная кислота Элюирующий буфер: 0,1% уксусная кислота в 85% ацетонитриле Раствор для восстановления и обеззараживания: 90% ацетонитрил Раствор для хранения колонки: 60% ацетонитрил Элюирование: линейный градиент с 0-15% элюирующего буфера в течение 30 мин, затем 15-20% элюирующий буфер в течение 40 мин Сбор элюата: фракции по 0,5 мин каждая, собранные через 20 минут после установления градиента	Этап обессоливания (ОФ-ВЭЖХ)	ОФ-ВЭЖХ элюированных фракций и биоанализ объединенной фракции после сушки

Описание процесса очистки

Хроматография 1 (этап захвата)

Высушенный метаноловый экстракт подвергали очистке с помощью смолы Carto adhesive ImpRes (объем колонки 120 мл) (Make, GE Healthcare), которая обладает мультимодальной функциональностью при указанных параметрах процесса. Смолу уравновешивали 50-миллимолярным ацетатом натрия с pH 5,5, и метаноловый экстракт

ресуспендировали в том же буфере для уравнивания и загружали в колонку при времени пребывания в 4 мин. Колонку дополнительно промывали для удаления несвязанных фракций, а затем элюировали с линейным градиентом с использованием 50 мМ ацетата натрия, содержащего 300 мМ хлорида натрия, pH 5,5. Фракции собирали и анализировали с помощью ОФ-ВЭЖХ и масс-спектропии. Фракции также анализировали на активность с помощью биологического анализа.

Хроматография 2 (промежуточный этап)

Далее фракции, проявляющие биологическую активность, объединяли вместе и подвергали очистке с помощью ОФ-ВЭЖХ. Для этапа очистки в хроматографии 2 использовали препаративную колонку Puritas C18 (PP18-05-100-250C) от Chromachemie. Колонку уравнивали 0,1%-ной уксусной кислотой, и высушенный порошок объединенного элюата из хроматографии 1 ресуспендировали в том же буфере для уравнивания и загружали в колонку при времени пребывания в 10 мин. Колонку дополнительно промывали для удаления несвязанных фракций, а затем элюировали с линейным градиентом с использованием 0,1% уксусной кислоты в 85% ацетонитриле. Фракции собирали и анализировали с помощью ОФ-ВЭЖХ, масс-спектропии и с использованием биологического анализа.

Хроматография 3 (этап тонкой очистки)

Далее фракции, проявляющие активность, объединяли вместе и снова подвергали очистке на этапе тонкой очистки с Carto adhere ImpRes (объем колонки 5 мл) с теми же буферными условиями и линейным градиентом, как указано выше (этап хроматографии 1). Фракции элюата собирали и объединяли вместе с учетом наивысшей чистоты в соответствии с аналитической ОФ-ВЭЖХ, а затем сушили.

Хроматография 4 (этап обессоливания)

Высушенный объединенный элюат из хроматографии 3 ресуспендировали и подвергали этапу обессоливания с использованием колонки PharmPrep® P 100 RP-18e (10 мкм) от Merck. Колонку уравнивали 0,1%-ной уксусной кислотой, и высушенный порошок объединенного элюата из хроматографии 3 ресуспендировали в том же буфере для уравнивания и загружали в колонку при времени пребывания около 8 мин. Колонку дополнительно промывали для удаления солевых фракций, а затем элюировали с линейным градиентом с использованием 0,1% уксусной кислоты в 85% ацетонитриле. Фракции собирали и анализировали с помощью ОФ-ВЭЖХ, масс-спектропии и биологического анализа.

Характеризация активных фракций:

Для выяснения структуры активное соединение анализировали с помощью элементного анализа, ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР, неискаженного усиления переносом поляризации (НУПП), инфракрасной (ИК) спектроскопии, ЖХ-МС и рентгеновской кристаллографии.

Элементный анализ подтвердил наличие только элементов С, Н и О (С: 57,62%, Н: 4,72%, остальное О). Очищенное соединение (Е05) анализировали способом ^1H ЯМР. Указанный анализ выявил наличие бензольной кольцевой структуры наряду с 2 группами

ОН, одной группой COOH и одной метиленовой группой (**фиг. 5**).

Очищенное соединение (E05) анализировали способом ^{13}C -ЯМР. Указанный анализ подтвердил наличие 9 различных атомов углерода (**фиг. 6**).

НУПП (неискаженное усиление переносом поляризации) показало наличие 3 атомов углерода с нечетным числом атомов водорода и 2 атомов углерода с четным числом атомов водорода (**фиг. 7**).

Чистую фракцию (E05) подвергали анализу способом ЖХ-МС. МС-анализ выявил основной пик в 182 Дальтона (**фиг. 9**).

Рентгеноструктурная кристаллография:

Монокристалл, подходящий для монокристаллического рентгеноструктурного анализа, был выбран с помощью микроскопа Leica. В рентгеноструктурном кристаллографическом анализе использовали образец соединения E-05, имеющий приблизительные размеры 0,238 мм x 0,214 мм x 0,087 мм. Данные об интенсивности рентгеновского излучения измеряли на дифрактометре Bruker D8 VENTURE Каппа Duo PHOTON II CPAD, оснащенный многослойной зеркальной оптикой Incoatech. Измерения интенсивности проводили с помощью дифракционного источника с герметичной трубкой Мо с микрофокусом ($\text{Mo-K}\alpha=0,71073 \text{ \AA}$) при температуре 100(2) К. Генератор рентгеновского излучения работал при 50 кВ и 1,4 мА. Предварительный набор констант ячейки и матрицу ориентации рассчитывали из трех наборов по 12 кадров. Данные собирали с шириной сканирования ω и ϕ $0,5^\circ$ при различных настройках ϕ и ω со временем кадра 20 секунд, сохраняя расстояние от образца до детектора фиксированным на уровне 4,00 см. Сбор рентгенографических данных контролировали программой APEX3 (Bruker, 2016).¹ Общее время экспозиции составило 5 часов. Кадры интегрировали с помощью программного пакета Bruker SAINT с использованием узкокадрового алгоритма. Все данные корректировали с учетом эффектов лоренцевой поляризации и абсорбции с использованием программ SAINT и SADABS. ShelX-97 использовали для решения структуры и полноматричного уточнения способом наименьших квадратов на F². Все атомы водорода размещали в геометрически идеализированных положениях и ограничивали их перемещение перемещением по их родительским атомам. Внешний вид соединения ORTEP IIIЗ (**фиг. 10**) нарисован с вероятностью 50%, эллипсоиды смещения и атомы Н показаны в виде малых сфер произвольных радиусов. Анализ монокристаллов показал, что неизвестным соединением является 3-(3,4-дигидроксифенил)-пропановая кислота.

Таблица 1: данные по образцу и кристаллографии для очищенного соединения

Идентификационный код	E-50
Химическая формула	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$
Молекулярная масса	182,17 г/моль
Температура	100(2) К
Длина волны	0,71073 $\text{\AA}$

Размер кристалла	0,087 x 0,214 x 0,238 мм	
Кристаллическая система	моноклинная	
Пространственная группа	$P2_1/c$	
Параметры элементарной ячейки	$a=11,3269(9) \text{ \AA}$	$\alpha=90^\circ$
	$b=5,5745(4) \text{ \AA}$	$\beta=109,283(3)^\circ$
	$c=13,8497(9) \text{ \AA}$	$\gamma=90^\circ$
Объем	$825,43(10) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	$1,466 \text{ г/см}^3$	
Коэффициент абсорбции	$0,116 \text{ мм}^{-1}$	
$F(000)$	384	

3. Биологический анализ *in vitro* с использованием водорастворимого экстракта сахадеви, различных фракций во время очистки, чистого и синтетического соединения 3-(3,4-дигидроксифенил)-пропановой кислоты

Клеточная линия F-36E (Riken, BRC, RCB0776), происходящая от клеток пациента с эритролейкозом, демонстрирует полную зависимость роста от ЭПО (эритропоэтина). В данном исследовании клетки F-36E использовали для измерения активности *in vitro* в водорастворимом растительном экстракте, различных фракциях, собранных аналитическими методиками, очищенных образцах (E05) и с синтетическим соединением [3-(3,4-дигидроксифенил)-пропановая кислота]. Клетки выращивали и поддерживали в полной среде RPMI-1640, дополненной 1 МЕ/мл ЭПО. Для анализа клетки F-36E высевали по 10000 клеток/лунка в 96-луночный планшет. Клетки культивировали в течение ночи в среде RPMI 1640, содержащей 5% ЭТС и ЭПО. Затем на клетки воздействовали либо водорастворимым экстрактом (по 200 мкг/лунка), либо различными фракциями, либо очищенным соединением, либо синтетическим соединением в течение 24-48 ч. В качестве контроля использовали клетки, на которые либо воздействовали ЭПО (1 МЕ/мл) [ЭПО-контроль], либо не воздействовали никакими факторами роста (клеточный контроль). Жизнеспособность клеток измеряли с помощью реагента для определения жизнеспособности клеток alamar blue. 96-луночный планшет считывали при длине волны возбуждения 530 нм и длине волны излучения 590 нм. Полученные относительные единицы флуоресценции прямо пропорциональны числу живых клеток.

Также исследовали антипролиферативную активность синтетического соединения [3-(3,4-дигидроксифенил)-пропановой кислоты] и босутиниба в биоанализе с F-36E. Значения, полученные для разных фракций, нормализовали относительно значения, полученного для клеточного контроля.

Антипролиферативная активность экстракта сахадеви была специфична в отношении клеточных линий лейкоза - F-36E и TF-1 (клеточная линия эритролейкоза).

Клетки, обработанные ЭПО или ГМ-КСФ, использовали в качестве контроля для нормализации значения, полученного для E05-обработанных клеток. Клетки яичника китайского хомяка (СНО), клетки эпидермоидной карциномы (A431) и клетки медуллярной карциномы щитовидной железы крысы (6-23) не проявили никакого эффекта при обработке указанным экстрактом (**фиг. 11**). Дозозависимое ингибирование роста клеточной линии рака толстой кишки HCT116 и клеточной линии рака молочной железы BT-474 также можно было наблюдать при воздействии E05 (**фиг. 12 и фиг. 13**).

Значения IC_{50} сопоставимы для двух указанных молекул (**фиг. 14**).

Скрининговый анализ ингибиторов киназы

Для исследования ингибирующей активности очищенного соединения по отношению к широкой группе тирозинкиназ использовали системы определения профилей киназной селективности Promega. Анализы селективности киназы проводили в 384-луночном планшете с использованием 1 мкл очищенного соединения (конечная концентрация - 1 мкМ), 2 мкл каждого рабочего раствора киназы и 2 мкл соответствующего рабочего раствора АТФ/субстрата в соответствии с протоколом производителя, и активность киназы определяли количественно с использованием набора реактивов для киназного анализа ADP-Glo™ от Promega. Реакционная смесь из киназы и соответствующего АТФ/субстрата без указанного очищенного соединения служила в качестве положительного контроля. Было обнаружено, что очищенное соединение, выделенное из экстракта сахадеви, из 16 тирозинкиназ ингибирует активность SRC-киназы.

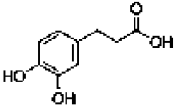
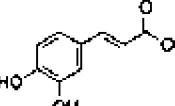
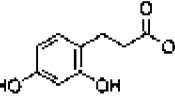
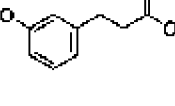
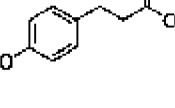
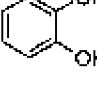
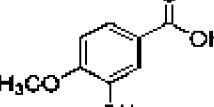
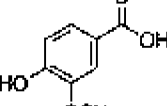
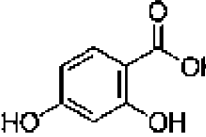
Биоанализ *in vitro* с использованием клеточной линии трижды негативного рака молочной железы

Клетки MDA-MB-468, выделенные из плеврального выпота пациентки с метастатической аденокарциномой молочной железы, представляют собой клеточную линию трижды негативного рака молочной железы (TNBC). Значение IC_{50} для E05, лапатиниба (Sigma) или структурных аналогов E05 исследовали в указанной клеточной линии.

Кратко, клетки MDA-MB-468 (ATCC# HTB-32) высевали с плотностью 5000 клеток на лунку в 96-луночный белый планшет (Costar, № по каталогу: 3917) в среде DMEM, дополненной 10% ЭТС (среда для анализа). Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч. E05 и аналоги разводили в среде для анализа и добавляли в соответствующие лунки планшета для анализа. Планшеты дополнительно инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч. После инкубации жизнеспособность клеток оценивали с помощью набора реактивов CellTiter-Glo®, а люминесцентный сигнал с планшетов считывали с помощью анализатора Cytation 5 (Biotek). Полученные значения относительных единиц люминесценции (RLU) наносили на график относительно концентрации, а значения EC_{50} оценивали с помощью программного обеспечения Graphpad Prism 5 (**фиг. 15 и таблица 2**).

Таблица 2: анализ различных структурных аналогов E05 в клетках MDA-MB-468.

Активность E05 и структурных аналогов исследовали в клеточной линии TNBC. E05, E05_A и E05_E продемонстрировали киллинговую активность относительно клеточной линии TNBC

Соединение	Структура	ID образца	Активность (EC50)
3-(3,4-дигидроксифенил)пропионовая кислота		E05	86,13 мкМ
3-(3,4-дигидроксифенил)-2-пропионовая кислота (кофеиновая кислота)		E05_A	122,1 мкМ
3-(2,4-гидроксифенил)пропионовая кислота		E05_B	Неактивно
3-(3-гидроксифенил)пропионовая кислота		E05_C	Неактивно
3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота (флоретиневая кислота)		E05_D	Неактивно
1,2-дигидроксibenзол (катехол)		E05_E	102,7 мкМ
3-гидрокси-4-метоксибензойная кислота (изованилиновая кислота)		E05_F	Неактивно
4-гидрокси-3-метоксибензойная кислота (ванилиновая кислота)		E05_G	Неактивно
2,4-дигидроксibenзойная кислота		E05_H	Неактивно

Антипролиферативную активность синтетического E05 сравнивали с активностью лапатиниба в клеточной линии трижды негативного рака молочной железы - MDA-MB-468. Клетки MDA-MB-468 (ATCC# HTB-32) высевали с плотностью 5000 клеток на лунку в 96-луночный белый планшет (Costar, № по каталогу: 3917) в среде DMEM, дополненной 10% ЭТС (среда для анализа). Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч.

Е05 и Лапатиниб разводили в среде для анализа и добавляли в соответствующие лунки планшетов для анализа. Планшеты дополнительно инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 8 ч. После инкубации жизнеспособность клеток оценивали с помощью набора реактивов CellTiter-Glo®, а люминесцентный сигнал с планшетов считывали с помощью анализатора Cytation 5 (Biotek). Полученные значения относительных единиц люминесценции (RLU) наносили на график относительно концентрации, а значения EC₅₀ оценивали с помощью программного обеспечения Graphpad Prism 5.

Е05 продемонстрировал более сильное ингибирование по сравнению с лапатинибом при 8-часовой инкубации (фиг. 16).

Исследование Е05 при ксенотрансплантации у мышей SCID

Исследование эффективности Е05 и положительного контроля (5-фторурацила) проводили на мышинной модели ксенотрансплантата трижды негативного рака молочной железы (MDA-MB-468). Введение доз осуществляли в соответствии с таблицей 3.

Таблица 3: схема введения доз в разных группах во время исследования с ксенотрансплантацией

Группы	ID группы	Воздействие	Число мышей на группу
1	Контрольный носитель	Носитель, перорально, дважды в сутки в течение 6 недель	10
2	Положительный контроль (5-фторурацил)	в/бр, 10 мг/кг, раз в 2 суток в течение 6 недель	10
3	Е05	Перорально, дважды в сутки в течение 6 недель (75 мг/кг)	10
4	Е05	Перорально, дважды в сутки в течение 6 недель (200 мг/кг)	10
5	Е05	Перорально, дважды в сутки в течение 6 недель (500 мг/кг)	10

В данном исследовании использовали самок мышей SCID (с тяжелым комбинированным иммунодефицитом).

Около 5×10^6 клеток в 0,2 мл среды без ЭТС, содержащей 50% матригеля, вводили в подкожную ткань на правом боку каждой мыши. Воздействие препаратом Е05 или положительным контролем начинали, когда средний объем опухоли достигал ~100 мм³. Периодически измеряли объем опухоли. Для исследуемого соединения наблюдалось дозозависимое уменьшение объемов опухоли. Е05 продемонстрировал статистически значимую эффективность в ксенотрансплантатной мышинной модели трижды негативного рака молочной железы (TNBC) (фиг. 17).

Токсикологическое исследование на животных.

7-дневное исследование по подбору диапазона доз (ИПДД, англ. «DRF») с повторными дозами E05, вводимыми путем внутривенной болюсной инъекции, проводили на крысах линии Вистар. E05 не вызывал какой-либо системной токсичности до уровня дозы в 500 мг/кг массы тела при ежедневном введении путем внутривенной болюсной инъекции в течение 7 суток подряд.

Таблица 4: данные о смертности и морбидности в 7-дневном исследовании по подбору диапазона доз с повторными дозами E05, вводимыми путем внутривенной болюсной инъекции крысам линии Вистар

Пол и № группы	Общее число крыс	Морбидность		Смертность	
		Число	%	Число	%
Самцы					
G1	5	0	0	0	0
G2	5	0	0	0	0
G3	5	0	0	0	0
G4	5	0	0	0	0
Самки					
G1	5	0	0	0	0
G2	5	0	0	0	0
G3	5	0	0	0	0
G4	5	0	0	0	0

Доза: G1-0; G2-125; G3-250; G4-500 мг/кг массы тела

7-дневное исследование по подбору диапазона доз (ИПДД) с повторными дозами E05, вводимыми через желудочный зонд, проводили на крысах линии Вистар. В данном ИПДД-исследовании в течение периода воздействия не наблюдалось смертности, морбидности или клинических признаков. Не наблюдалось изменений, связанных с воздействием, в потреблении пищи, массе органов и относительной массе органов самцов и самок крыс из групп воздействия. Из полученных результатов следует вывод, что E05 не вызывал какой-либо токсичности вплоть до уровня дозы в 1000 мг/кг массы тела при пероральном введении через желудочный зонд в течение 7 суток подряд у крыс линии Вистар.

Таблица 5: данные о смертности и морбидности в 7-дневном исследовании по подбору диапазона доз с повторными дозами E05, вводимыми через желудочный зонд крысам линии Вистар

Пол и № группы	Общее число крыс	Морбидность		Смертность	
		Число	%	Число	%
Самцы					
G1	5	0	0	0	0
G2	5	0	0	0	0
G3	5	0	0	0	0
G4	5	0	0	0	0
Самки					
G1	5	0	0	0	0

G2	5	0	0	0	0
G3	5	0	0	0	0
G4	5	0	0	0	0

Доза: G1-0; G2-250; G3-500; G4-1000 мг/кг массы тела.

Исследование максимальной переносимой дозы (ИМПД, англ. «MTD») проводили с использованием E05. В ИМПД-исследовании группе из 3 самцов и 3 самок крыс вводили дозы по 175 (группа 1), 550 (группа 2), 1750 (группа 3) и 2000 (группа 4) мг/кг массы тела. В ИМПД не наблюдалось смертности, морбидности или клинических признаков в течение 72-часового периода наблюдения после однократного введения исследуемого препарата - E05 - в дозах 175, 550, 1750 и 2000 мг/кг массы тела.

Таблица 6: данные о смертности и морбидности в исследовании максимальной переносимой дозы E05 при введении через желудочный зонд крысам линии Вистар

Пол и № группы	Доза (мг/ кг	Число крыс	Смертность в день				Морбидность в день			
			1	2	3	4	1	2	3	4
Самцы										
G1	175	3	0	0	0	0	0	0	0	0
G2	550	3	0	0	0	0	0	0	0	0
G3	1750	3	0	0	0	0	0	0	0	0
G4	2000	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Самки										
G1	175	3	0	0	0	0	0	0	0	0
G2	550	3	0	0	0	0	0	0	0	0
G3	1750	3	0	0	0	0	0	0	0	0
G4	2000	3	0	0	0	0	0	0	0	0

Исследование фармакокинетики E05 у самцов крыс Спраг - Доули

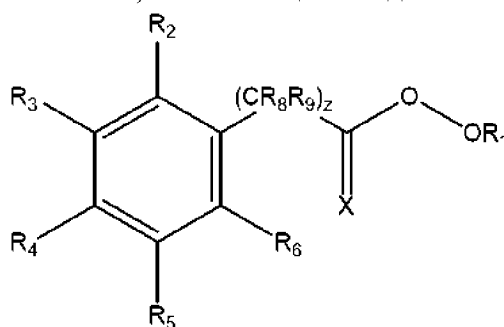
Проводили исследование с целью определения фармакокинетики E05 после однократного перорального введения указанного соединения (в дозе 10 мг/кг) у самцов крыс Спраг - Доули. После однократного перорального введения через зонд препарата E05 самцам крыс Спраг - Доули (в дозе 10 мг/кг) было обнаружено, что среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 0,25 ч, что свидетельствует о быстрой скорости всасывания. Было установлено, что экспозиция (C_{max} и AUC_{последн.}) составляет 306 нг/мл и 151 нг.ч/мл, соответственно. Абсолютная пероральная биодоступность малых молекул составила 80% (фиг. 18).

Патентная и научная литература, указанная в данном документе, определяет знания, доступные специалистам в данной области техники. Все патентные и опубликованные или неопубликованные заявки на патенты США, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки. Все опубликованные иностранные патенты и патентные заявки, цитируемые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки. Все другие опубликованные источники, документы, рукописи и научная литература, цитируемые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки.

Несмотря на то, что данное изобретение было конкретным образом представлено и описано со ссылкой на предпочтительные варианты его осуществления, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, без отступления от объема данного изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ модуляции Src-киназы, включающий введение следующей структуры:



Формула II

где X представляет собой O или S;

R₁ представляет собой водород или замещенный либо незамещенный заместитель, включая, но не ограничиваясь ими, низший алкил, низший алкенил и низший алкинил, -(CH₂)_mR₇, (CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-низший алкил, -(CH₂)_m-O-низший алкенил, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-низший алкил, -(CH₂)_m-S-низший алкенил, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇

каждый из R₂-R₆ независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, amino-, нитро-, азидо-, сульфатную, сульфонатную, сульфонамидную группу, -(CH₂)_mR₇, (CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-низший алкил, -(CH₂)_m-O-низший алкенил, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-низший алкил, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇

каждый из R₇, R₈ и R₉ в каждом случае независимо представляет собой водород, гидроксил или замещенный либо незамещенный алкил, алкенил, арил, аралкил, бензил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл; и

где в каждом случае m и n отдельно и независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9, и в каждом случае z независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9;

или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, клатрата, энантиомера, диастереомера, рацемата или смеси стереоизомеров.

2. Способ по п. 1, где каждый из R₃ и R₄ представляет собой -OH.

3. Способ по п. 1, где каждый из R₂ и R₃ представляет собой -OH.

4. Способ по п. 1, где z представляет собой 2, и каждый из R₈ и R₉ представляет собой -H.

5. Способ по п. 1, где z представляет собой 2; каждый из R₁, R₂, R₅, R₆, R₈ и R₉ представляет собой -H; и каждый из R₃ и R₄ представляет собой -OH.

6. Способ по п. 1, где X представляет собой O.

7. Способ по п. 1, где

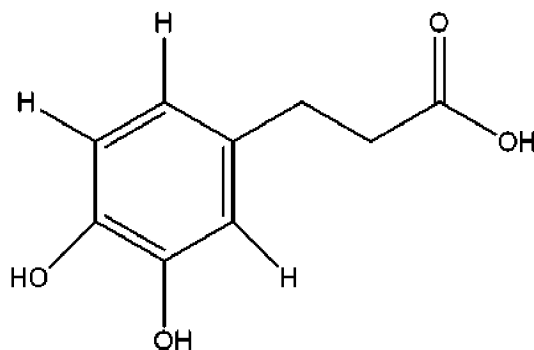
каждый из R₁, R₂, R₃, R₆, R₈ и R₉ представляет собой -H;

каждый из R₃ и R₄ представляет собой -OH;

X представляет собой O; и

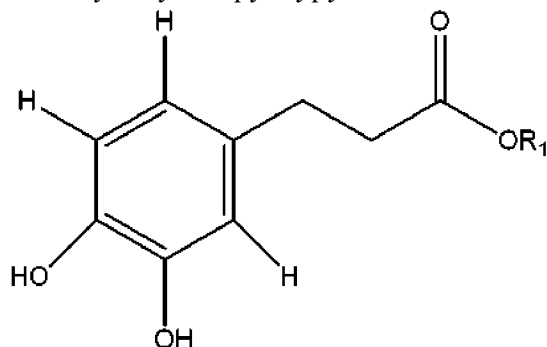
Z представляет собой 2.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы II имеет следующую структуру:



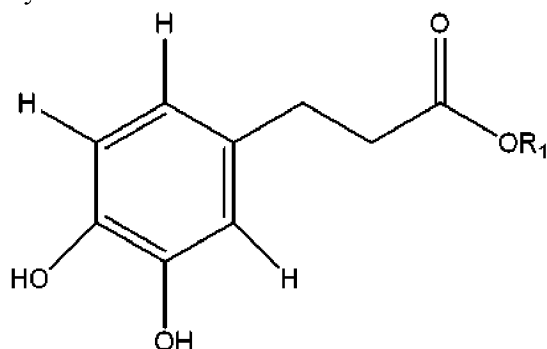
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, клатрат, энантиомер, диастереомер, рацемат или смесь стереоизомеров.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы II представляет собой пролекарство, имеющее следующую структуру:



где R₁ содержит сложные эфиры, включая сложные этиловые эфиры, сложные эфиры морфолиноэтанола, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и производные бензоата; карбаматы, включая N,N-диметиламинокарбонил гидроксифункциональных групп, и N-ацильные производные.

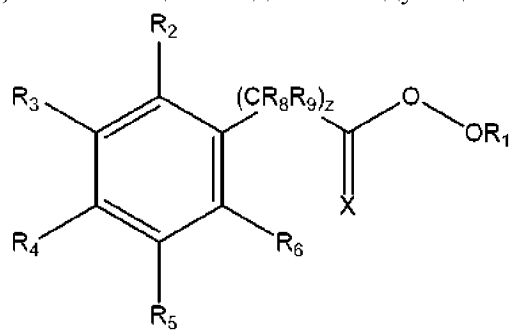
10. Пролекарство формулы:



где R₁ содержит сложные эфиры, включая сложные этиловые эфиры, сложные эфиры морфолиноэтанола, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и производные бензоата; карбаматы, включая N,N-диметиламинокарбонил гидроксифункциональных групп, и N-ацильные производные.

11. Способ лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), острого

миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), рака молочной железы и рака толстой кишки, включающий введение следующей структуры:



Формула II

где X представляет собой O или S;

R₁ представляет собой водород или замещенный либо незамещенный заместитель, включая, но не ограничиваясь ими, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, -(CH₂)_mR₇, (CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-низший алкил, -(CH₂)_m-O-низший алкенил, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-низший алкил, -(CH₂)_m-S-низший алкенил, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇

каждый из R₂-R₆ независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, amino-, нитро-, азидо-, сульфатную, сульфонатную, сульфонамидную группу, -(CH₂)_mR₇, (CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-низший алкил, -(CH₂)_m-O-низший алкенил, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-низший алкил, -(CH₂)_m-S-низший алкенил, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇

каждый из R₇, R₈ и R₉ в каждом случае независимо представляет собой водород, гидроксил или замещенный либо незамещенный алкил, алкенил, арил, аралкил, бензил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероцикл; и

где в каждом случае m и n отдельно и независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9, и в каждом случае z независимо представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 9;

или ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, клатрата, энантиомера, диастереомера, рацемата или смеси стереоизомеров.

12. Способ по п. 11, где каждый из R₃ и R₄ представляет собой -ОН.

13. Способ по п. 11, где каждый из R₂ и R₃ представляет собой -ОН.

14. Способ по п. 11, где z представляет собой 2, и каждый из R₈ и R₉ представляет собой -H.

15. Способ по п. 11, где z представляет собой 2; каждый из R₁, R₂, R₅, R₆, R₈ и R₉ представляет собой -H; и каждый из R₃ и R₄ представляет собой -ОН.

16. Способ по п. 11, где X представляет собой O.

17. Способ по п. 11, где

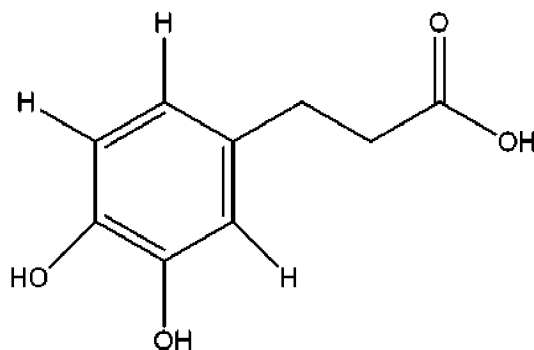
каждый из R₁, R₂, R₃, R₆, R₈ и R₉ представляет собой -H;

каждый из R₄ и R₅ представляет собой -ОН;

X представляет собой O; и

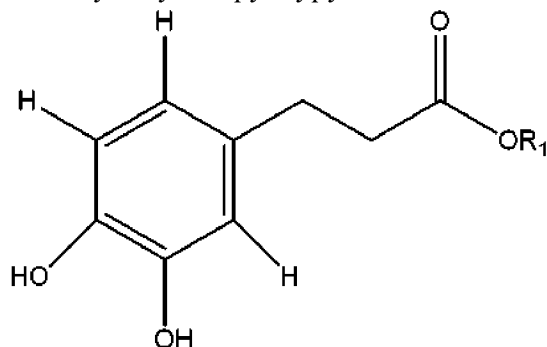
Z представляет собой 2.

18. Способ по п. 11, отличающийся тем, что соединение формулы II имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, клатрат, энантиомер, диастереомер, рацемат или смесь стереоизомеров.

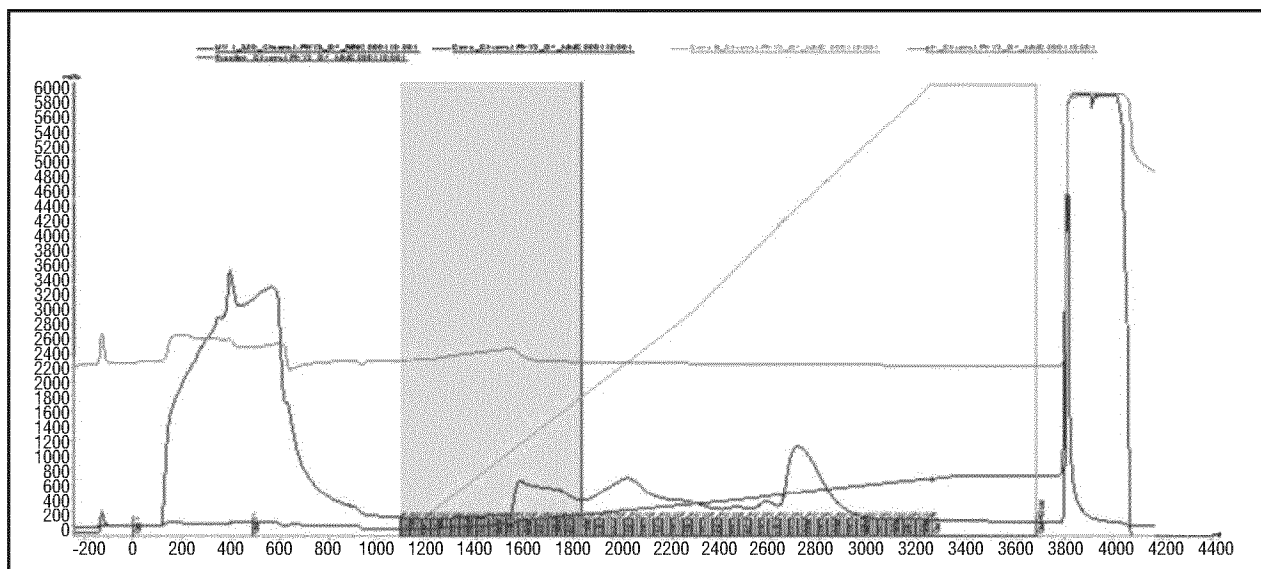
19. Способ по п. 11, отличающийся тем, что соединение формулы II представляет собой пролекарство, имеющее следующую структуру:



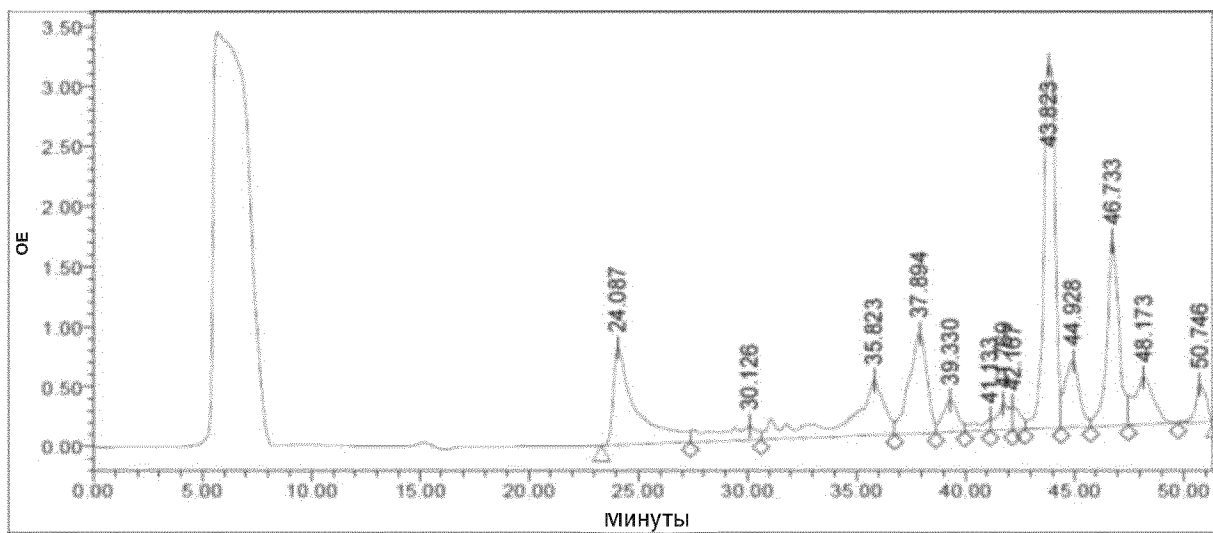
где R1 содержит сложные эфиры, включая сложные этиловые эфиры, сложные эфиры морфолиноэтанола, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и производные бензоата; карбаматы, включая N,N-диметиламинокарбонил гидроксифункциональных групп, и N-ацильные производные.

20. Способ по п. 11, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, включающих противоопухолевые агенты или химиотерапевтические агенты.

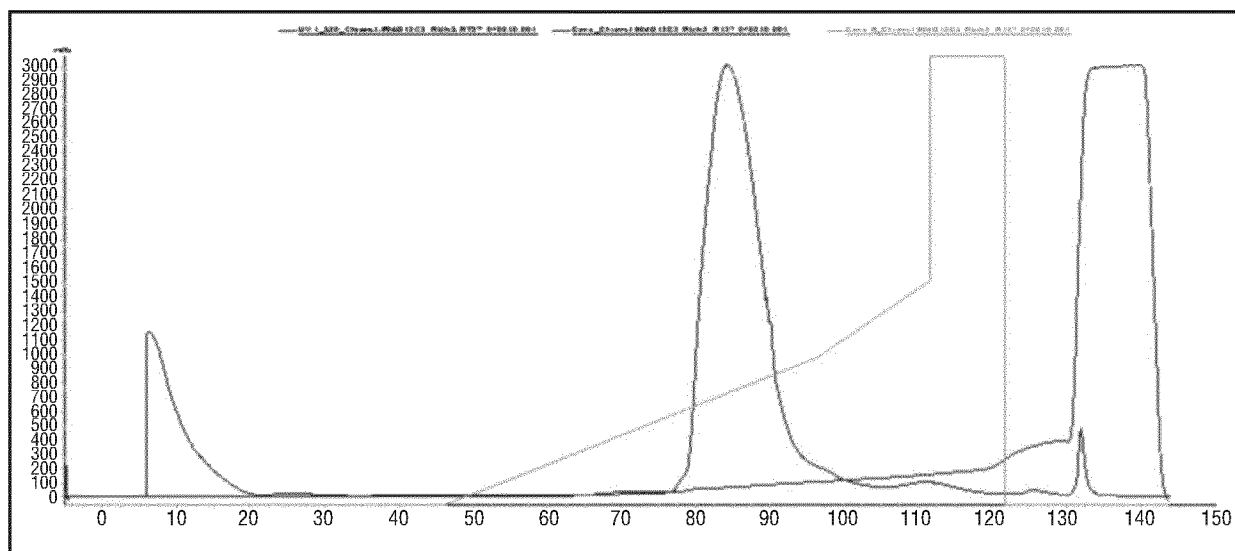
По доверенности



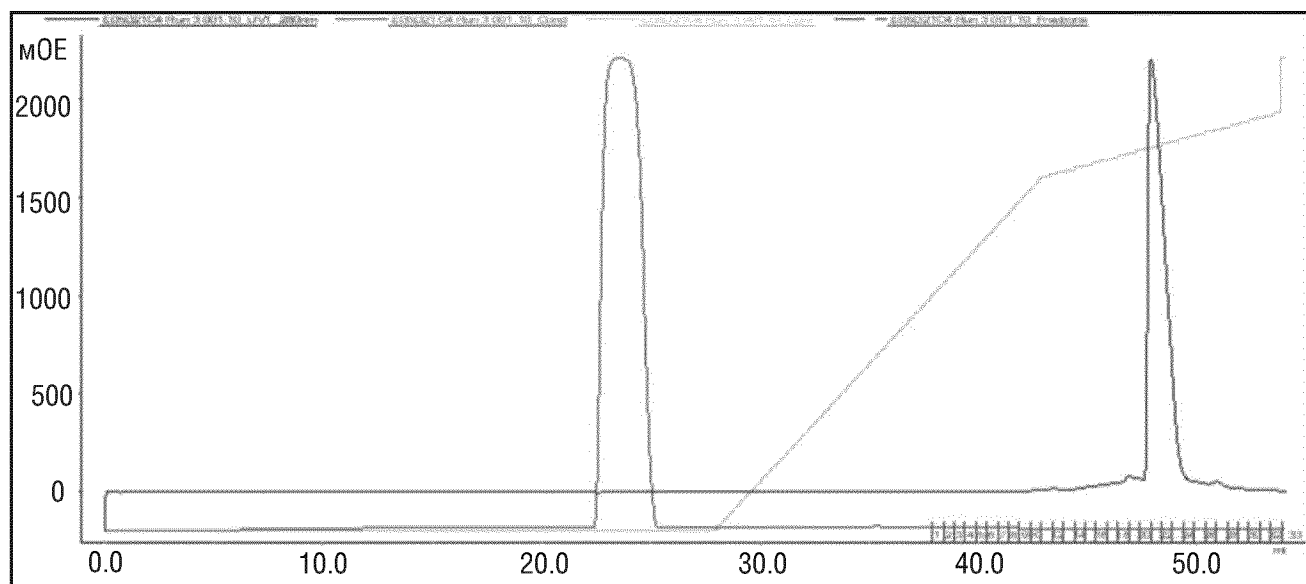
ФИГ. 1



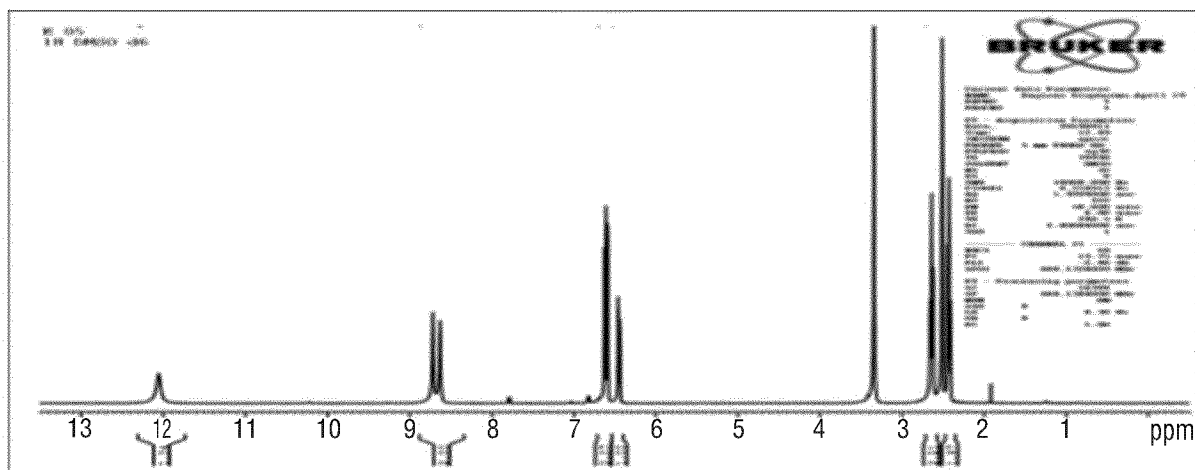
ФИГ. 2



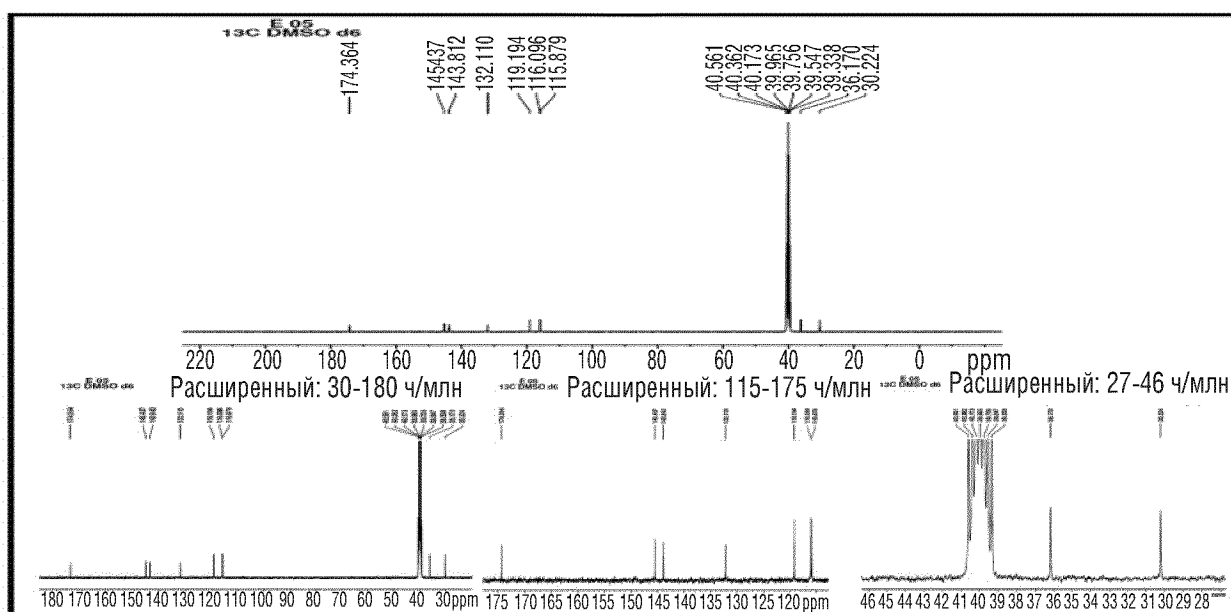
ФИГ. 3



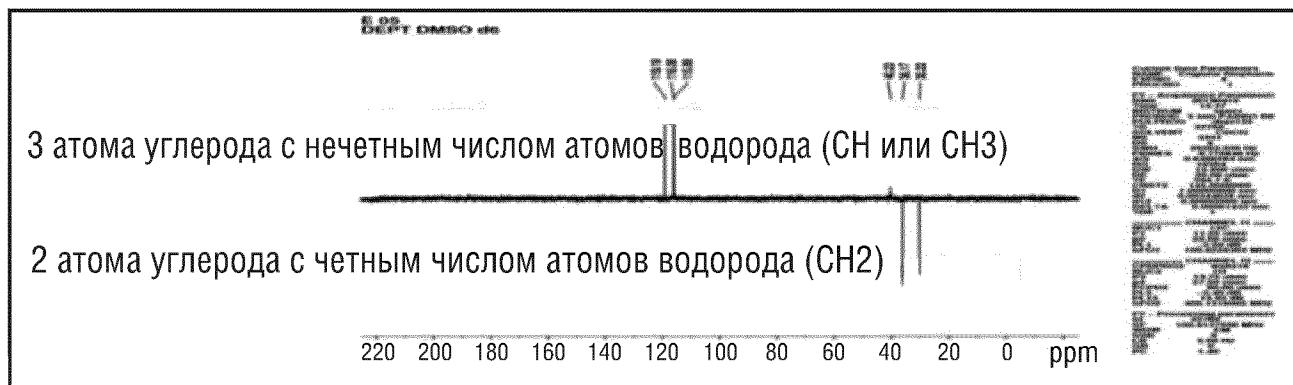
ФИГ. 4



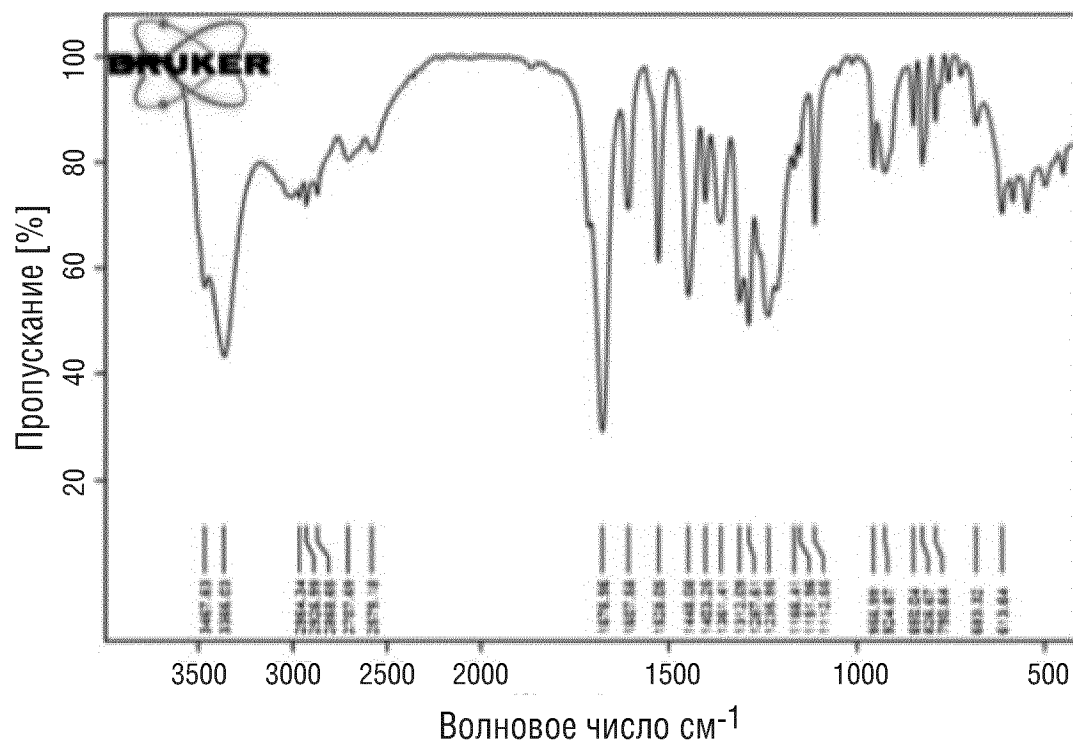
ФИГ. 5



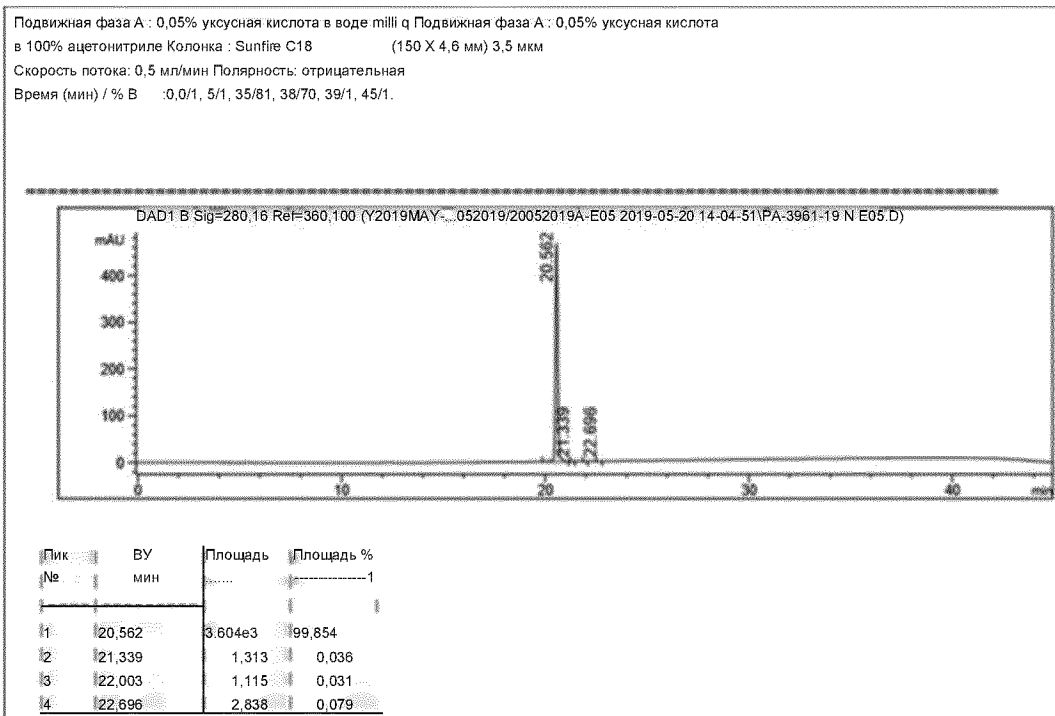
ФИГ. 6



ФИГ. 7

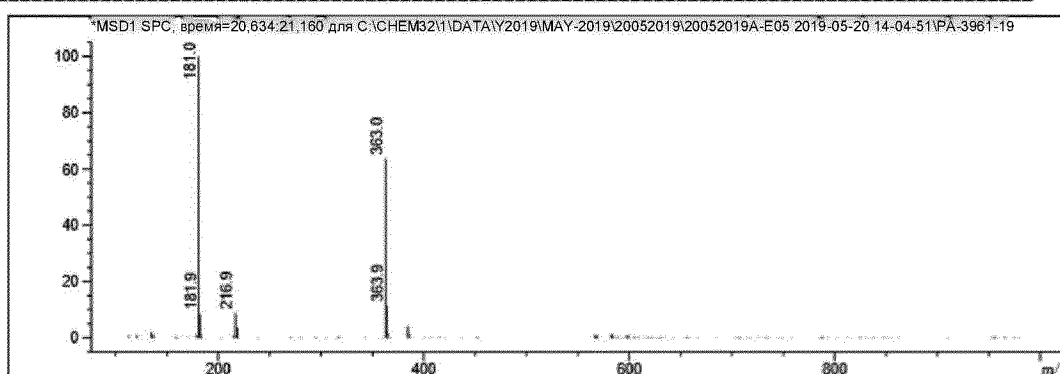


ФИГ. 8

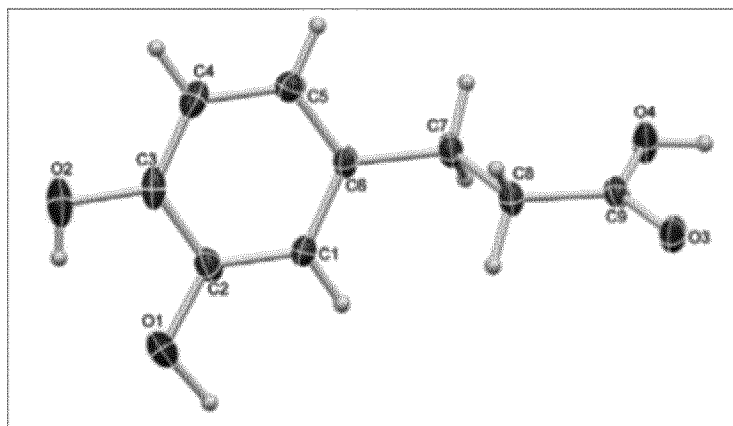


ФИГ. 9А

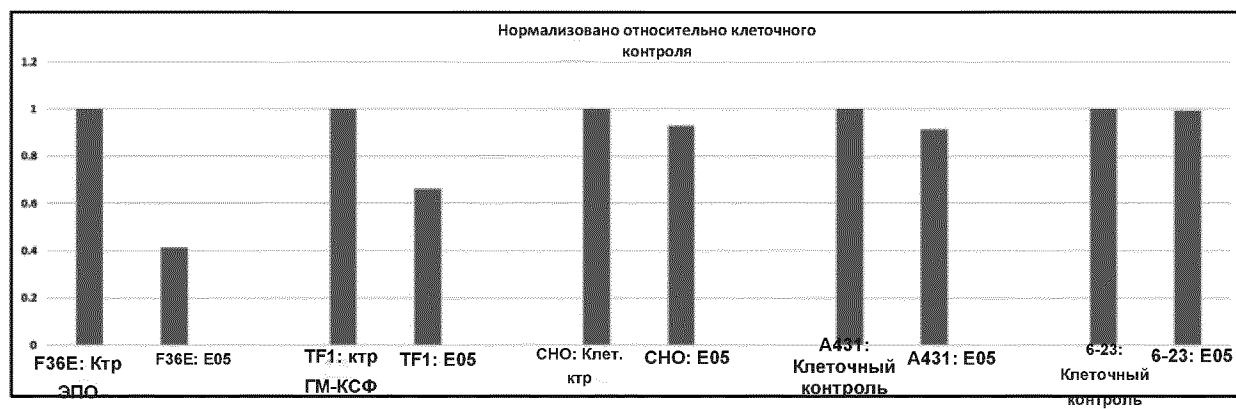
ОТЧЕТ ЖХ-МС



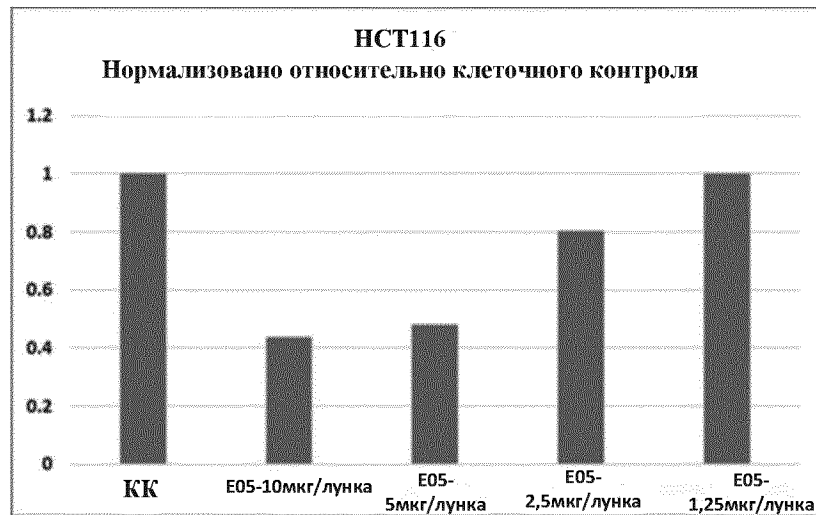
ФИГ. 9В



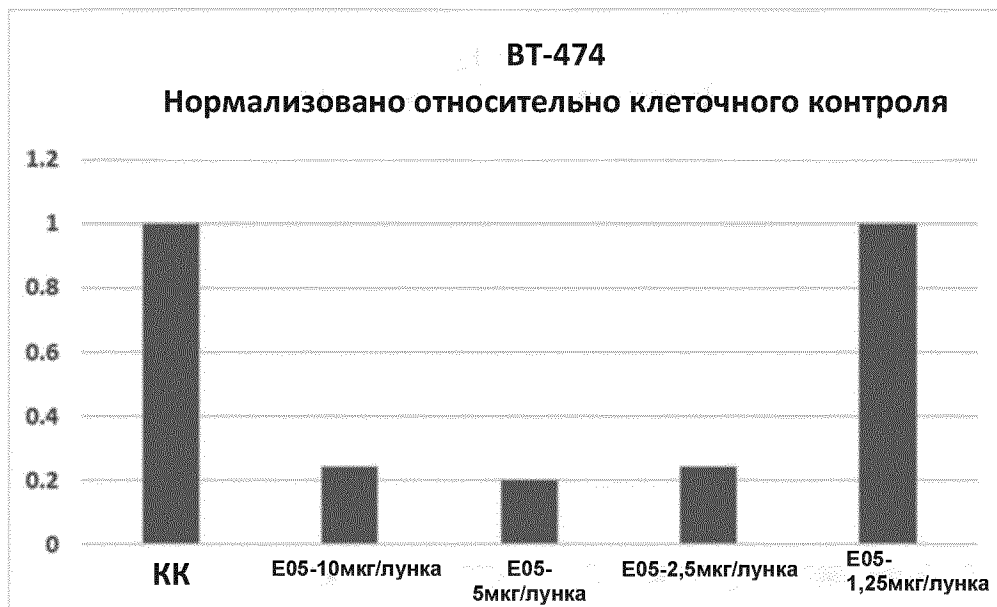
ФИГ. 10



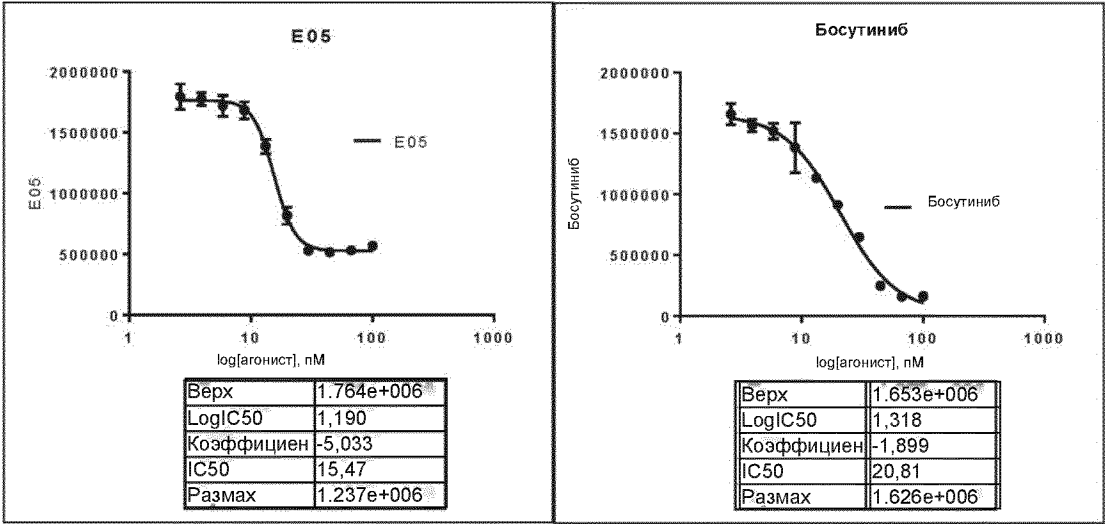
ФИГ. 11



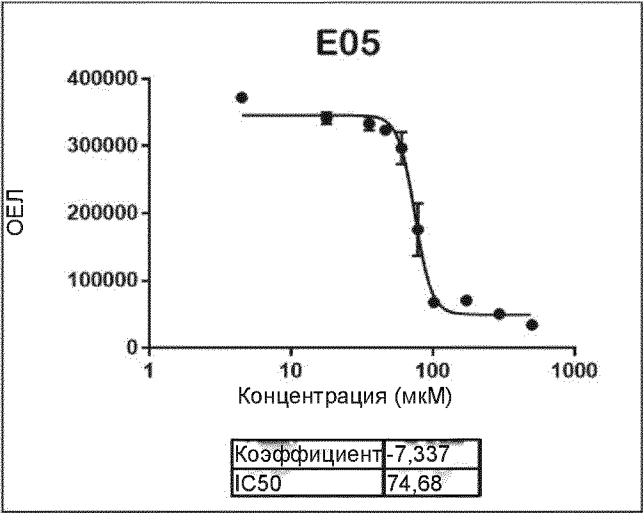
ФИГ. 12



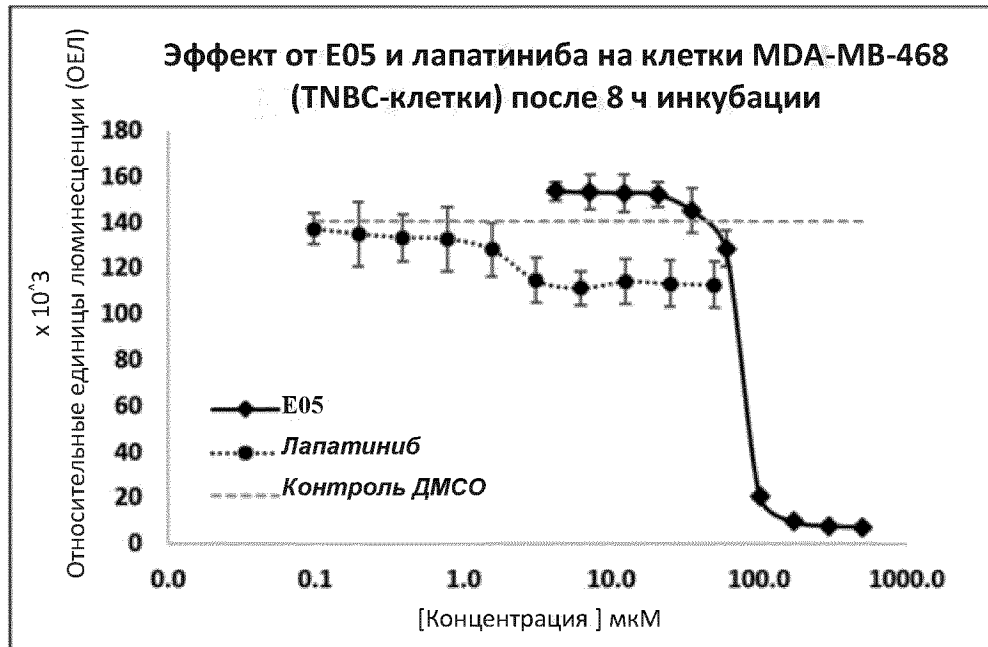
ФИГ. 13



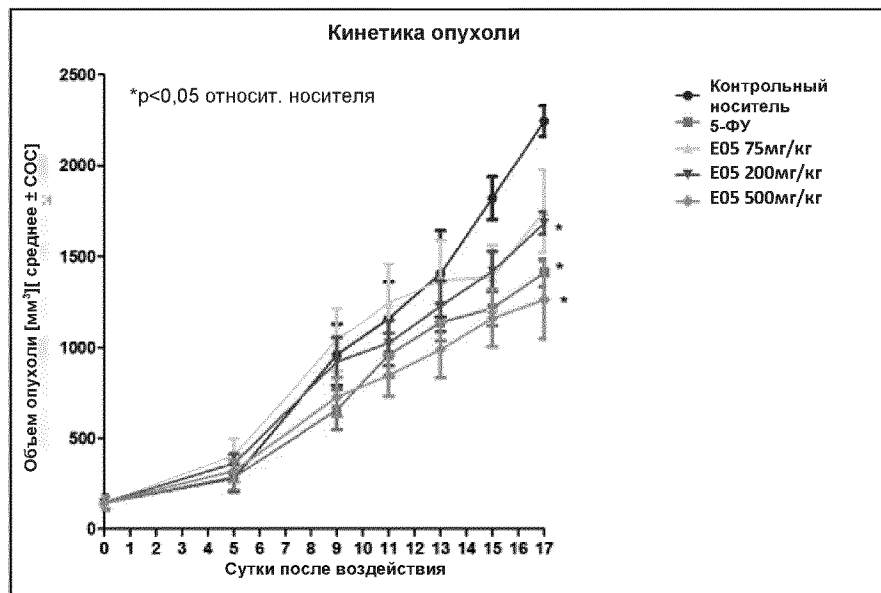
ФИГ. 14



ФИГ. 15



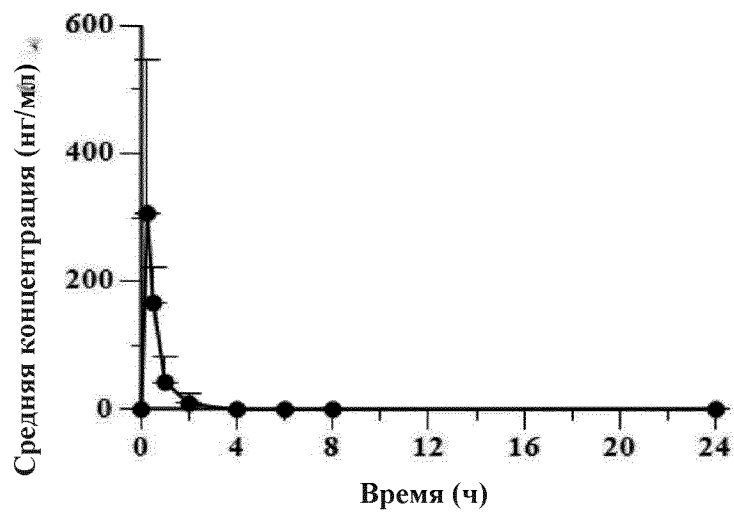
ФИГ. 16



ФИГ. 17

Линейный

Воздействие = малая молекула, группа = G3,
путь введения = пероральный, количество дозы = 10 мг/кг



ФИГ. 18