

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291739** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.11

(54) ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ATR В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ PARP

(31) 62/946,876

(32) 2019.12.11

(33) US

(86) PCT/US2020/064662

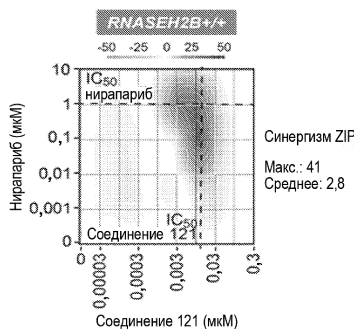
(87) WO 2021/119523 2021.06.17

(71) Заявитель:
РИПЕА ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (CA)

(72) Изобретатель:
Кёхлер Мария (US), Зиммерман
Михаль, Роулстон Анна (CA)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты способы лечения рака у субъекта с использованием ингибитора ATR и ингибитора PARP, при этом рак был предварительно идентифицирован как раковое заболевание с потерей функции ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации или как раковое заболевание ALT+. Также раскрыты способы индуцирования клеточной гибели у aberrantных раковых клеток с утратой функции ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или ALT+ раковых клеток путем приведения клеток в контакт с эффективным количеством ингибитора ATR и ингибитора PARP.



A1

202291739

202291739

A1

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ATR В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ PARP

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к комбинациям ингибиторов киназы мутированного при атаксии-телеангиэктазии и связанного с RAD-3 белка (ATR), их фармацевтически приемлемых солей или фармацевтической композиции, их содержащей, и ингибиторов поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP), их фармацевтически приемлемых солей или фармацевтической композиции, их содержащей, и их применению для лечения заболевания или состояния, такого как раковое заболевание.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Повреждения ДНК постоянно происходят в клетках под действием причиняющих ущерб факторов окружающей среды, включая ультрафиолетовое излучение, рентгеновские лучи и эндогенные стрессовые факторы, такие как реактивный кислород и гидролиз оснований. Раковые клетки подвержены более высокому уровню повреждения ДНК, обусловленному более высокой скоростью репликации ДНК в этих клетках. Несколько путей ответа на повреждение ДНК (DDR) развивались высокоскоординированным образом, чтобы помочь восстановить повреждение ДНК и выполнять роль клеточной контрольной точки для остановки репликации клеток с поврежденной ДНК, позволяя выполнить функции восстановления до того, как поврежденная ДНК будет передана дочерним клеткам. Каждый из идентифицированных путей репарации ДНК обнаруживает и восстанавливает различные, но перекрывающиеся типы повреждений ДНК.

Одним из основных белков DDR, который действует как ключевая контрольная точка клеточного цикла, является мутированная при атаксии-телеангиэктазии и связанная с rad3 киназа (ATR), относящаяся к семейству связанных с фосфоинозитид-3-киназой протеинкиназ (PIKK). ATR активируется одноцепочечными (ss) повреждениями ДНК, вызванными остановкой репликационных вилок, или во время эксцизионной репарации нуклеотидов, но также активируется двухцепочечными разрывами после резекции концов ДНК во время гомологичной рекомбинации. ATR рекрутируется к местам повреждения ДНК путем связывания с белком RPA, который покрывает оцДНК вместе со вспомогательным фактором, называемым ATR-взаимодействующим белком (ATRIP). Затем комплекс ATR/ATRIP активируется путем рекрутирования дополнительных факторов в комплексе 9-1-1 (RAD 9, RAD1 и HUS1), который впоследствии рекрутирует белок TOPBP1 и представляет критические стадии активации нижележащего каскада фосфорилирования, что приводит к остановке клеточного цикла. Первичной мишенью для ATR-киназы является CHK1, который при фосфорилировании нацелен как на белки cdc25, так и на Wee1, что приводит к ингибированию активности циклинзависимой киназы и остановке клеточного цикла в S-фазе или в G2/M.

ATR был идентифицирован как важная мишень для раковых заболеваний, поскольку он необходим для делящихся клеток. Дефицит ATR у мышей летален для эмбрионов, однако взрослые мыши с условным нокаутом ATR являются жизнеспособными, с некоторыми эффектами воздействия на быстро пролиферирующие ткани и популяции стволовых клеток. Эмбриональные стволовые клетки мыши, лишенные ATR, будут делиться только на протяжении 1-2 удвоений, а затем погибают, что позволяет предположить, что ATR необходим для поддержания делящихся клеток. Интересно, что у мышей с гипоморфными мутациями ATR, которые снижают экспрессию ATR до 10% от нормального уровня, наблюдался сниженный рост опухоли, индуцированный H-rasG12D, при минимальном воздействии на пролиферирующие нормальные клетки, например, клетки костного мозга или эпителия кишечника. Раковые

клетки с высоким уровнем репликационного стресса из-за онкогенных мутаций, дисфункции контрольной точки G1/S (например, утрата функции p53), дефектов других путей репарации ДНК (например, ATM), или подверженные воздействию агентов, повреждающих ДНК, например, лучевой терапии или химиотерапевтических агентов, являются поэтому в большей степени зависимыми от ATR для репарации ДНК и выживания. Вместе, эти результаты представляют обоснование избирательной чувствительности пролиферирующих опухолевых клеток к ингибированию ATR и потенциал для терапевтического окна по сравнению со здоровыми пролиферирующими клетками.

Ингибиторы поли(АДФ-рибозо)полимеразы (ингибиторы PARP) нацелены на фермент репарации ДНК поли(АДФ-рибозо)полимеразу 1 (PARP1) и близкородственные паралоги. Несколько ингибиторов PARP (олапариб, нирапариб, рукапариб, талазопариб) одобрены для лечения различных видов рака (например, рака яичников, рака молочной железы, рака фаллопиевых труб и первичного рака брюшины).

Существует потребность в новых противораковых терапиях и, в частности, в эффективных комбинациях известных ингибиторов с различными механизмами действия, которые могут синергически повышать общую эффективность и лечить более широкий спектр раковых заболеваний, чем любой из ингибиторов в отдельности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В общем, настоящее изобретение предусматривает комбинацию ингибитора ATR или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PARP или его фармацевтически приемлемой соли для лечения раковых заболеваний или для индуцирования клеточной гибели у раковых клеток. Раковые заболевания, включенные в данный документ, могут быть, например, раковыми заболеваниями с потерей функции ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации. Указанный рак может представлять собой, например, ALT+ раковое заболевание.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора ATR и ингибитора PARP, причем указанный рак был ранее идентифицирован как раковое заболевание с потерей функции ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или указанный рак был ранее идентифицирован как ALT+ раковое заболевание.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает способ лечения рака у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR и ингибитора PARP, причем указанный рак имеет утраченную функцию серин/треонинкиназы ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или указанный рак представляет собой ALT+ раковое заболевание.

В еще одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) идентификацию рака как имеющего утраченную функцию ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или как ALT+ ракового заболевания; и

(ii) введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR и ингибитора PARP.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR вводят до введения ингибитора PARP (например, в течение 1 недели, в течение 6 дней, в течение 5 дней, в течение 4 дней, в течение 3 дней, в течение 2 дней, в течение 1 дня или в течение 12 часов). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ATR вводят после ингибитора PARP (например, в течение 1 недели, в течение 6 дней, в течение 5 дней, в

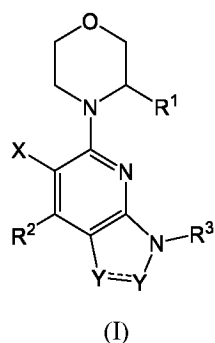
течение 4 дней, в течение 3 дней, в течение 2 дней, в течение 1 дня или в течение 12 часов). В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR вводят совместно с ингибитором PARP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR вводят периодически (например, 1 день в неделю, 2 дня в неделю или 3 дня в неделю). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP вводят непрерывно ежедневно.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой субтерапевтическую схему введения ингибитора ATR. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество представляет собой субтерапевтическую схему введения ингибитора PARP. В некоторых вариантах осуществления субтерапевтическая схема включает начальную дозу, которая по меньшей мере на 50% меньше самой низкой стандартной начальной дозы, используемой для монотерапии. В некоторых вариантах осуществления субтерапевтическая схема введения включает поддерживающую дозу, которая по меньшей мере на 50% меньше самой низкой стандартной поддерживающей дозы, используемой для монотерапии. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза включает первую уменьшенную дозу. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза включает вторую уменьшенную дозу. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза включает третью уменьшенную дозу. В некоторых вариантах осуществления способ введения представляет собой пероральное введение.

В еще одном аспекте изобретение предусматривает способ индуцирования клеточной гибели у аберрантных раковых клеток с утратой функции ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или у ALT+ раковых клеток, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством ингибитора ATR и эффективным количеством ингибитора PARP, причем эффективные количества достаточны для индуцирования клеточной гибели у аберрантных раковых клеток.

В некоторых вариантах осуществления утрата функции представляет собой утрату функции ATM. В некоторых вариантах осуществления утрата функции представляет собой утрату функции РНКазы H2A. В некоторых вариантах осуществления утрата функции представляет собой утрату функции РНКазы H2B. В некоторых вариантах осуществления утрата функции представляет собой утрату функции CDK12. В некоторых вариантах осуществления утрата функции представляет собой утрату функции BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ALT+ раковое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

===== представляет собой двойную связь, и каждый Y независимо обозначает N или CR⁴; или
===== представляет собой одинарную связь, и каждый Y независимо обозначает NR^Y, карбонил или C(R^Y)₂; где каждый R^Y независимо обозначает H или необязательно замещенный C₁₋₆-алкил;

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} -алкил или H;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} -гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил, необязательно замещенный C_{2-9} -гетероцикл- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил- C_{1-6} -алкил, галоген, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2R^{5A}$, или $-Q-R^{5B}$;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил или необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил- C_{1-6} -алкил;

каждый R^4 независимо обозначает водород, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{2-6} -алкенил или необязательно замещенный C_{2-6} -алкинил;

каждый R^5 независимо обозначает водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил или $-SO_2R^{5A}$; или оба R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} -гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо обозначает необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил, или необязательно замещенный C_{6-10} -арил;

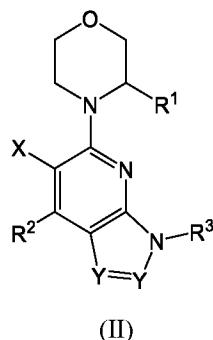
R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил, $-N(R^5)_2$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2R^{5A}$ или необязательно замещенный алкокси;

каждый R^6 независимо обозначает водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{2-6} -алкоксиалкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил, или необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил; или оба R^6 , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} -гетероцикла;

Q представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} -гетероциклен, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкилен, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарилен или необязательно замещенный C_{6-10} -арилен; и

X представляет собой водород или галоген.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

каждый Y независимо обозначает N или CR^4 ;

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} -алкил или H;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} -гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил, необязательно замещенный C_{2-9} -гетероцикл- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил- C_{1-6} -алкил, галоген, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2R^{5A}$, или $-Q-R^{5B}$;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил или необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил- C_{1-6} -алкил;

каждый R^4 независимо обозначает водород, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{2-6} -алкенил или необязательно замещенный C_{2-6} -алкинил;

каждый R^5 независимо обозначает водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил или $-SO_2R^{5A}$; или оба R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} -гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо обозначает необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил или необязательно замещенный C_{6-10} -арил;

R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил, $-N(R^5)_2$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2R^{5A}$ или необязательно замещенный алкокси;

каждый R^6 независимо обозначает водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{2-6} -алкоксиалкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил или необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил; или оба R^6 , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} -гетероцикла;

Q представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} -гетероциклен, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкилен, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарилен или необязательно замещенный C_{6-10} -арилен; и

X представляет собой водород или галоген.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR выбран из группы, состоящей из соединений 43, 57, 62, 87, 93, 94, 95, 99, 100, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 135, 147, 148 и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой соединение 43 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой соединение 121 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой соединение 122 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой талазопариб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапариб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой рукапариб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой олапариб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой почечно-клеточную карциному, новообразования зрелых В-клеток, рак эндометрия, рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины, колоректальный рак, рак кожи, рак тонкой кишки, немелкоклеточный рак

легкого, меланому, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, мезотелиому, глиому, рак предстательной железы, рак молочной железы или рак пищевода и желудка.

Определения

5 Термин «аберрантный», используемый в данном документе, относится к отличающемуся от нормального. При использовании для описания ферментативной активности, аберрантный относится к активности, большей или меньшей, чем у нормального контроля, или среднего значения для нормальных контрольных образцов без заболевания. Аберрантная активность может относиться к уровню активности, который приводит к заболеванию, при этом возвращение аберрантной активности к норме или не
10 связанному с заболеванием уровню (например, путем введения соединения или использования способа, описанного в данном документе), приводит к снижению заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания. Аберрантную активность можно измерить путем измерения модификации субстрата рассматриваемого фермента; разница, большая или равная 2-кратному изменению активности, может считаться аберрантной. Аберрантная активность может также относиться к повышенной зависимости от
15 определенного сигнального пути в результате дефицита отдельного комплементарного пути.

Термин «ацил», используемый в данном документе, представляет собой группу $-C(=O)-R$, где R обозначает алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил или гетероциклил. Ацил может быть необязательно замещен, как описано в данном документе, в каждой соответствующей группе R.

20 Термин «аденокарцинома», используемый в данном документе, представляет собой злокачественное новообразование, возникающее из железистых клеток, выстилающих органы в организме. Неограничивающие примеры аденокарцином включают немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода и колоректальный рак.

Термин «алканоил», используемый в данном документе, представляет собой водород или
25 алкильную группу, которая присоединена к основной молекулярной группе через карбонильную группу, и представлен формилом (т. е. карбоксильдегидной группой), ацетилом, пропионоилом, бутирилом и изобутирилом. Незамещенные алканоильные группы содержат от 1 до 7 атомов углерода. Алканоильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенным C1-7 алканоилом), как описано в данном документе для алкильной группы. Окончание «-оил» может быть
30 добавлено к другой группе, определенной в данном документе, например, к арилу, циклоалкилу и гетероциклилу, для определения «арилоила», «циклоалканоила» и «гетероциклилоила». Эти группы представляют собой карбонильную группу, замещенную арилом, циклоалкилом или гетероциклилом, соответственно. Каждый из «арилоила», «циклоалканоила» и «гетероциклилоила» может быть необязательно замещен, как определено для «арила», «циклоалкила» или «гетероциклила», соответственно.

35 Термин «алкенил», используемый в данном документе, представляет собой ациклические одновалентные углеводородные группы с прямой или разветвленной цепью, содержащие одну, две или три углерод-углеродные двойные связи. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, проп-1-енил, проп-2-енил, 1-метилэтенил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метилпроп-1-енил, 2-метилпроп-1-енил и 1-метилпроп-2-енил. Алкенильные группы могут быть необязательно замещены, как
40 определено в данном документе для алкила.

Термин «алкокси», используемый в данном документе, представляет собой химический заместитель формулы $-OR$, где R обозначает C₁₋₆-алкильную группу, если не указано иное. В некоторых вариантах

осуществления алкильная группа может быть дополнительно замещена, как определено в данном документе. Термин «алкокси» может быть объединен с другими терминами, определенными в данном документе, например, арилом, циклоалкилом или гетероциклилом, для определения групп «арилалкокси», «циклоалкилалкокси» и «гетероциклилалкокси». Эти группы представляют собой алкоксигруппу, замещенную арилом, циклоалкилом, или гетероциклилом, соответственно. Каждый из «арилалкокси», «циклоалкилалкокси» и «гетероциклилалкокси» может быть необязательно замещен, как определено в данном документе для каждой отдельной части.

Термин «алкоксиалкил», используемый в данном документе, представляет собой химический заместитель формулы $-L-O-R$, где L обозначает C_{1-6} -алкилен, и R обозначает C_{1-6} -алкил. Необязательно замещенный алкоксиалкил представляет собой алкоксиалкил, который необязательно замещен, как описано в данном документе для алкила.

Используемый в данном документе термин «алкил» относится к ациклической насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, которая, если она не замещена, содержит от 1 до 12 атомов углерода, если не указано иное. В некоторых предпочтительных вариантах незамещенный алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы представлены метилом; этилом; n- и изопропилом; n-, втор-, изо- и трет-бутилом; неопентилом и т. п., и могут быть необязательно замещены, если позволяет валентность, одним, двумя, тремя или, в случае алкильных групп с двумя или более атомами углерода, четырьмя или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: амина; арила; арилокси; азидо; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; галонда; гетероциклила; гетероциклилокси; гетероарила; гидрокси; нитро; тиола; силила; циано; алкилсульфонила; алкилсульфинила; алкилсульфенила; $=O$; $=S$; $-SO_2R$, где R обозначает амина или циклоалкил; $=NR'$, где R' обозначает H, алкил, арил или гетероциклил. Каждый из заместителей сам по себе может быть незамещенным или, если позволяет валентность, замещен незамещенным заместителем (заместителями), определенными в данном документе для каждой соответствующей группы.

Термин «алкилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной алкильной группе. Необязательно замещенный алкилен представляет собой алкилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для алкила.

Термин «алкиламино», используемый в данном документе, относится к группе, имеющей формулу $-N(R^{N1})_2$ или $-NHR^{N1}$, в которой R^{N1} обозначает алкил, как определено в данном документе. Алкильная часть алкиламино может быть необязательно замещена, как определено для алкила. Каждый необязательный заместитель на замещенном алкиламино может сам по себе быть незамещенным или, если позволяет валентность, замещен незамещенным заместителем (заместителями), определенным в данном документе для каждой соответствующей группы.

Термин «алкилсульфенил», используемый в данном документе, представляет собой группу формулы $-S-(алкил)$. Алкилсульфенил может быть необязательно замещен, как определено для алкила.

Термин «алкилсульфинил», используемый в данном документе, представляет собой группу формулы $-S(O)-(алкил)$. Алкилсульфинил может быть необязательно замещен, как определено для алкила.

Термин «алкилсульфонил», используемый в данном документе, представляет собой группу формулы $-S(O)_2-(алкил)$. Алкилсульфонил может быть необязательно замещен, как определено для алкила.

Термин «алкинил», используемый в данном документе, представляет собой одновалентные углеводородные группы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от двух до шести атомов углерода, имеющие по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, и представлен этинилом, 1-

пропинилом и т. п. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными (например, необязательно замещенный алкинил), как определено для алкила.

Термин «раковое заболевание ALT+», используемый в данном документе, относится к раковым заболеваниям, использующим путь, основанный на гомологичной рекомбинации, называемый альтернативным удлинением теломер (ALT), для удлинения и поддержания теломер. Клетки ALT+ могут быть идентифицированы с использованием методов, известных в данной области. Например, ALT+ клетки демонстрируют наличие одного или нескольких ALT-ассоциированных PML-телец, гетерогенную длину теломер, обильные внехромосомные теломерные повторы (ECTR) и высокий уровень теломерного сестринского хроматидного обмена (T-SCE). См. Bryan et al., *EMBO J.*, 14:4240-4248, 1995; Dunham et al., *Nat Genet.*, 26:447-450, 2000; Muntoni et al., *Hum. Mol. Genet.*, 18:1017-1027, 2009; Yeager et al., *Cancer Res.*, 59:4175-4179, 1999; и Cesare et al., *Mol. Cell. Biol.*, 24:765-772, 2004. Рак ALT+ (например, ALT+ раковая клетка) может представлять собой ALT+ мезенхимальный рак (например, ALT+ мезенхимальную раковую клетку). Неограничивающие примеры раков ALT+ включают лейомиосаркому, липосаркому, глиобластому и нейроэндокринный рак поджелудочной железы.

Термин «амино», используемый в данном документе, представляет собой $-N(R^{N1})_2$, где, если аминогруппа является незамещенной, оба R^{N1} обозначают H; или, если аминогруппа замещена, каждый R^{N1} независимо обозначает H, -OH, -NO₂, -N(R^{N2})₂, -SO₂OR^{N2}, -SO₂R^{N2}, -SOR^{N2}, -COOR^{N2}, N-защитную группу, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, арилалкил, арилокси, циклоалкил, циклоалкенил, гетероалкил или гетероцикл, при условии, что по меньшей мере один R^{N1} не является H, и каждый R^{N2} независимо обозначает H, алкил или арил. Каждый из заместителей может быть сам незамещен или замещен незамещенным заместителем (заместителями), определенными в данном документе для каждой соответствующей группы. В некоторых вариантах осуществления амино представляет собой незамещенную аминогруппу (т. е. -NH₂) или замещенную аминогруппу (например, NHR^{N1}), где R^{N1} независимо обозначает -OH, SO₂OR^{N2}, -SO₂R^{N2}, -SOR^{N2}, -COOR^{N2}, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил, и каждый R^{N2} может быть необязательно замещенным алкилом или необязательно замещенным арилом. В некоторых вариантах осуществления замещенный амино может представлять собой алкиламино, в котором алкильные группы необязательно замещены, как описано в данном документе для алкила. В некоторых вариантах осуществления аминогруппа представляет собой -NHR^{N1}, в которой R^{N1} обозначает необязательно замещенный алкил.

Используемый в данном документе термин «арил» представляет собой моно-, бициклическую или полициклическую систему карбоциклических колец, включающую одно или два ароматических кольца. Арильная группа может содержать от 6 до 10 атомов углерода. Все атомы в незамещенной карбоциклической арильной группе являются атомами углерода. Неограничивающие примеры карбоциклических арильных групп включают фенил, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, флуоренил, инданил, инденил и т. д. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила; алкокси; алкилсульфинила; алкилсульфенила; алкилсульфонила; амино; арила; арилокси; азидо; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; галоида; гетероалкила; гетероциклила; гетероциклилокси; гидрокси; нитро; тиола; силила и циано. Каждый из заместителей может быть сам незамещен или замещен незамещенным заместителем (заместителями), определенными в данном документе для каждой соответствующей группы.

Термин «арилалкил», используемый в данном документе, представляет собой алкильную группу, замещенную арильной группой. Арильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, как описано в данном документе.

Термин «арилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной арильной группе.

- 5 Необязательно замещенный арилен представляет собой арилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для арила.

- 10 Термин «арилокси», используемый в данном документе, представляет собой химический заместитель формулы $-OR$, где R обозначает арильную группу, если не указано иное. В необязательно замещенном арилокси, арильная группа является необязательно замещенной, как описано в данном документе для арила.

Используемый в данном документе термин «АТМ» означает серин/треонинкиназу, мутированную при атаксии-телеангиэктазии (АТМ).

- 15 Термин «ингибитор АТР», используемый в данном документе, представляет собой соединение, которое при контакте с ферментом АТР-киназы, будь то *in vitro*, в клеточной культуре или у животного, снижает активность АТР-киназы, так что измеренное значение IC_{50} АТР-киназы составляет 10 мкМ или менее (например, 5 мкМ или менее, или 1 мкМ или менее). Для некоторых ингибиторов АТР IC_{50} АТР-киназы может составлять 100 нМ или менее (например, 10 нМ или менее, или 1 нМ или менее) и может составлять всего 100 пМ или 10 пМ. Предпочтительно IC_{50} АТР-киназы составляет от 0,1 нМ до 1 мкМ (например, от 0,1 нМ до 750 нМ, от 0,1 нМ до 500 нМ или от 0,1 нМ до 250 нМ).

- 20 Термин «АТР-киназа», используемый в данном документе, относится к атаксия-телеангиэктазия и RAD-3-родственной протеинкиназе.

Термин «азидо», используемый в данном документе, представляет собой группу $-N_3$.

Используемый в данном документе термин «BRCA2» представляет собой ген или белок предрасположенности к раку молочной железы 2 типа.

- 25 Термин «рак», используемый в данном документе, относится ко всем типам раковых заболеваний, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих (например, у людей), включая лейкоз, карциномы и саркомы. Неограничивающие примеры рака, который можно лечить с помощью соединения или способа, предложенных в данном документе, включают рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак эндокринной системы, рак головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени, рак почки, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичников, саркому, рак желудка, рак матки, медуллобластому, ампулярный рак, колоректальный рак и рак поджелудочной железы. Дополнительные неограничивающие примеры могут включать болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфому, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполового тракта, злокачественную гиперкальцемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному и рак предстательной железы.
- 40

Термин «карбоциклический», используемый в данном документе, представляет собой необязательно замещенную С3-16 моноциклическую, бициклическую или трициклическую структуру, в которой кольца, которые могут быть ароматическими или неароматическими, образованы атомами углерода. Карбоциклические структуры включают циклоалкильные, циклоалкенильные, циклоалкинильные и некоторые арильные группы.

Термин «карбонил», используемый в данном документе, представляет собой группу $-C(O)-$.

Термин «карцинома», используемый в данном документе, относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток, имеющих тенденцию инфильтрировать окружающие ткани и вызывать метастазы. Неограничивающие примеры карцином, которые можно лечить соединением или способом, представленными в данном документе, включают, например, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, аденоидно-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базально-целлюлярную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхиоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, мозговидную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хорионическую карциному, коллоидную карциному, комедокарциному, корпусную карциному, крибриформную карциному, инфильтрирующий рак грудной стенки, рак кожи, цилиндрическую карциному, цилиндро-клеточную карциному, протоковую карциному, фиброзную карциному, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, желатиниформную карциному, желатинозную карциному, гигантоклеточную карциному, гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному волосяного матрикса, гематоидную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, карциному клеток Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, младенческую эмбриональную карциному, карциному *in situ*, интраэпидермальную карциному, интраэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, карциному клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, чечевицеобразную карциному, лентикулярную карциному, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, мозговидную карциному, меланотическую карциному, мягкую карциному, муцинозную карциному, карциному слизеобразующих клеток, мукоцеллюлярную карциному, мукоэпидермоидную карциному, слизистую карциному, мукозную карциному, миксоматодную карциному, назофарингеальную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеοидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, шиповидно-клеточную карциному, мацерированную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервно-клеточную карциному, саркоматоидную карциному, карциному из эпителия Шнайдера, скirrosную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, сфероидально-клеточную карциному, веретено-клеточную карциному, спонгиозную карциному, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, карциному пучковой зоны, телеангиэктатическую карциному, телеангиэктоидную карциному, переходно-клеточную карциному, бугорковую карциному, туберозную карциному, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

Термин «циано», используемый в данном документе, представляет собой группу $-CN$.

Термин «циклоалкенил», используемый в данном документе, относится к неароматической карбоциклической группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь в кольце и от трех до десяти атомов углерода (например, C₃₋₁₀-циклоалкенил), если не указано иное. Неограничивающие примеры циклоалкенила включают циклопроп-1-енил, циклопроп-2-енил, циклобут-1-енил, циклобут-2-енил, циклопент-1-енил, циклопент-2-енил, циклопент-3-енил, норборнен-1-ил, норборнен-2-ил, норборнен-5-ил и норборнен-7-ил. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный циклоалкенил), как описано для циклоалкила.

Термин «циклоалкенилалкил», используемый в данном документе, представляет собой алкильную группу, замещенную циклоалкенильной группой, как каждая из них определена в данном документе. Циклоалкенильная и алкильная части могут быть замещены, как отдельные группы определены в данном документе.

Термин «циклоалкокси», используемый в данном документе, представляет собой химический заместитель формулы –OR, где R обозначает циклоалкильную группу, если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкильная группа может быть дополнительно замещена, как определено в данном документе.

Термин «циклоалкил», используемый в данном документе, относится к циклической алкильной группе, содержащей от трех до десяти атомов углерода (например, C₃-C₁₀-циклоалкил), если не указано иное. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или бициклическими. Бициклические циклоалкильные группы могут относиться к типу бицикло[r.q.0]алкила, в котором каждый из r и q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, при условии, что сумма r и q равна 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Альтернативно, бициклические циклоалкильные группы могут включать мостиковые циклоалкильные структуры, например, бицикло[r.q.r]алкил, в котором r равен 1, 2 или 3, каждый из p и q независимо равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, при условии, что сумма p, q и r равна 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Циклоалкильная группа может быть спироциклической группой, например, спиро[r.q]алкилом, в котором каждый из p и q независимо равен 2, 3, 4, 5, 6 или 7, при условии, что сумма p и q равна 4, 5, 6, 7, 8 или 9. Неограничивающие примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, 1-бицикло[2.2.1]гептил, 2-бицикло[2.2.1]гептил, 5-бицикло[2.2.1]гептил, 7-бицикло[2.2.1]гептил и декалинил. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный циклоалкил) с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила; алкокси; алкилсульфина; алкилсульфенила; алкилсульфонила; амина; арила; арилокси; азида; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; галоида; гетероалкила; гетероциклила; гетероциклокси; гетероарила; гидрокси; нитро; тиол; силил; циано; =O; =S; -SO₂R, где R обозначает амина или циклоалкил; =NR', где R' обозначает H, алкил, арил, или гетероцикл; или –CON(R^A)₂, где каждый R^A независимо обозначает H или алкил, или оба R^A, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклила. Каждый из заместителей может быть сам незамещен или замещен незамещенным заместителем (заместителями), определенными в данном документе для каждой соответствующей группы.

Термин «циклоалкилалкил», используемый в данном документе, представляет собой алкильную группу, замещенную циклоалкильной группой, как каждая из них определена в данном документе. Циклоалкильная и алкильная части могут быть необязательно замещены, как отдельные группы описаны в данном документе.

Термин «циклоалкилен», используемый в данном документе, представляет собой двухвалентную циклоалкильную группу. Необязательно замещенный циклоалкилен представляет собой циклоалкилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для циклоалкила.

Термин «циклоалкинил», используемый в данном документе, относится к одновалентной карбоциклической группе, имеющей одну или две тройные углерод-углеродные связи и содержащей от восьми до двенадцати атомов углерода, если не указано иное. Циклоалкинил может включать одну трансаннулярную связь или мостик. Неограничивающие примеры циклоалкинила включают циклооктинил, циклононинил, циклодецинил и циклодекадинил. Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный циклоалкинил) как определено для циклоалкила.

«Заболевание» или «состояние» относятся к положению или состоянию здоровья пациента или субъекта, которого можно лечить соединениями или способами, представленными в данном документе.

Используемый в данном документе термин «галоген» представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора, йода и фтора.

Термин «гетероалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, прерванной один раз одним или двумя гетероатомами; дважды, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами; трижды, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами; или четырежды, каждый раз независимо, одним или двумя гетероатомами. Каждый гетероатом независимо представляет собой O, N или S. В некоторых вариантах осуществления гетероатом представляет собой O или N. Никакие гетероалкильные группы не содержат двух смежных атомов кислорода или серы. Гетероалкильная группа может быть незамещенной или замещенной (например, необязательно замещенный гетероалкил). Когда гетероалкил замещен и заместитель связан с гетероатомом, заместитель выбирают в соответствии с природой и валентностью гетероатома. Таким образом, заместитель, связанный с гетероатомом, если позволяет валентность, выбирают из группы, состоящей из $=O$, $-N(R^{N2})_2$, $-SO_2OR^{N3}$, $-SO_2R^{N2}$, $-SOR^{N3}$, $-COOR^{N3}$, защитной группы N, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила или циано, где каждый R^{N2} независимо обозначает H, алкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил или гетероциклил, и каждый R^{N3} независимо обозначает алкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил или гетероциклил. Каждый из таких заместителей может быть сам незамещен или замещен незамещенным заместителем (заместителями), определенными в данном документе для каждой соответствующей группы. Когда гетероалкил замещен и заместитель связан с углеродом, заместитель выбирают из описанных для алкила, при условии, что заместитель на атоме углерода, связанном с гетероатомом, не является Cl, Br или I. Следует понимать, что на концах гетероалкильной группы находятся атомы углерода.

Термин «гетероарилалкил», используемый в данном документе, представляет собой алкильную группу, замещенную гетероарильной группой. Гетероарильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, описанные в данном документе.

Используемый в данном документе термин «гетероарилен» представляет собой двухвалентный гетероарил. Необязательно замещенный гетероарилен представляет собой гетероарилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для гетероарила.

Используемый в данном документе термин «гетероарилокси» относится к структуре $-OR$, в которой R обозначает гетероарил. Гетероарилокси может быть необязательно замещен, как определено для гетероциклила.

Термин «гетероцикл», используемый в данном документе, представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, имеющую конденсированные, мостиковые и/или спиро 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членные кольца, если не указано иное, содержащие один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, «гетероцикл» представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, имеющую конденсированные или мостиковые 5-, 6-, 7- или 8-членные кольца, если не указано иное, содержащие один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Гетероцикл может быть ароматическим или неароматическим. Неароматический 5-членный гетероцикл не имеет или имеет одну двойную связь, неароматический 6- и 7-членный гетероцикл содержит от нуля до двух двойных связей, и неароматический 8-членный гетероцикл содержит от нуля до двух двойных связей и/или не имеет или имеет одну тройную углерод-углеродную связь. Гетероциклические группы содержат от 1 до 16 атомов углерода, если не указано иное. Некоторые гетероциклические группы могут содержать до 9 атомов углерода. Неароматические гетероциклические группы включают пирролидин, пирролидинил, пиперазин, пиперазинил, пиперидин, пиперидинил, гомопиперидин, гомопиперидинил, пиперазинил, пиридазинил, оксазолин, оксазолинил, изоксазолин, изоксазолинил, морфолин, морфолинил, тиазолин, тиазолинил, изотиазолин, изотиазолинил, тетрагидрофуран, тетрагидрофуранил, тетрагидротиазол, тетрагидротиазол, дигидроиндол, дигидроиндол, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин, пиранил, дигидропиранил, дитиазол и т. д. Если гетероциклическая кольцевая система имеет по меньшей мере одну ароматическую резонансную структуру или по меньшей мере один ароматический таутомер, такая структура представляет собой ароматический гетероцикл (т. е. гетероарил). Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают бензимидазол, бензофурил, бензотиазол, бензотиазол, бензоксазол, фурил, имидазол, индол, изоиндол, изохинолин, изотиазол, изотиазол, изоксазол, оксадиазол, оксазол, пурин, пирролин, пиридин, пиримидин, хинолин, хинолин, тиадиазол (например, 1,3,4-тиадиазол), тиазол, тиенил, триазол, тетразол и т. д. Термин «гетероцикл» также представляет собой гетероциклическое соединение, имеющее мостиковую мультициклическую структуру, в которой один или несколько атомов углерода и/или гетероатомов образуют мостиковые связи с двумя несмежными членами моноциклического кольца, например, хинуклидин, тропаны или диазабифенил[2.2.2]октан. Термин «гетероцикл» включает бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним, двумя или тремя карбоциклическими кольцами, например, арильным кольцом, циклогексановым кольцом, циклогексановым кольцом, цикlopentanовым кольцом, цикlopentanовым кольцом или другим моноциклическим гетероциклическим кольцом. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают 1,2,3,5,8,8a-гексагидроиндол, 2,3-дигидробензофуран, 2,3-дигидроиндол и 2,3-дигидробензотиазол. Гетероциклическая группа может быть незамещенной или замещенной одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: алкила; алкенила; алкинила; алкокси; алкилсульфила; алкилсульфенила; алкилсульфонил; амина; арила; арилокси; азидо; циклоалкила; циклоалкокси; циклоалкенила; циклоалкинила; галоид; гетероалкила; гетероцикла; гетероциклокси; гидрокси; нитро; тиола; силила; циано; =O; =S; =NR', где R' обозначает H, алкил, арил или гетероцикл. Каждый из заместителей может быть сам незамещен или замещен незамещенным заместителем (заместителями), определенными в данном документе для каждой соответствующей группы.

Термин «гетероциклилалкил», используемый в данном документе, обозначает алкильную группу, замещенную гетероциклильной группой, как каждая из них определена в данном документе. Гетероциклильная и алкильная части могут быть необязательно замещены как отдельные группы, описанные в данном документе.

5 Термин «гетероциклилен», используемый в данном документе, представляет собой двухвалентный гетероциклил. Необязательно замещенный гетероциклилен представляет собой гетероциклилен, который необязательно замещен, как описано в данном документе для гетероциклила.

Термин «гетероциклилокси», используемый в данном документе, представляет собой химический заместитель формулы $-OR$, где R обозначает гетероциклильную группу, если не указано иное.

10 Гетероциклилокси может быть необязательно замещен, как описано для гетероциклила.

Термины «гидроксил» и «гидрокси», используемые в данном документе взаимозаменяемо, представляют группу $-OH$.

Термин «изотопно обогащенный», используемый в данном документе, относится к фармацевтически активному агенту с изотопным содержанием одного изотопа, находящегося в заданном
15 положении внутри молекулы, которое по меньшей мере в 100 раз превышает естественное содержание данного изотопа. Например, композиция, изотопно обогащенная дейтерием, включает активный агент, по меньшей мере, с атомом водорода в одном положении, имеющим содержание дейтерия по меньшей мере в 100 раз большее, чем естественное содержание дейтерия. Предпочтительно, изотопное обогащение дейтерия превышает естественное содержание дейтерия по меньшей мере в 1000 раз. Еще предпочтительнее,
20 изотопное обогащение дейтерия превышает естественное содержание дейтерия по меньшей мере в 4000 раз (например, по меньшей мере в 4750 раз, например, до 5000 раз).

Используемый в данном документе термин «лейкоз» в широком смысле относится к прогрессирующим злокачественным заболеваниям кроветворных органов и обычно характеризуется нарушенной пролиферацией и развитием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге.
25 Лейкозы обычно клинически классифицируют на основании (1) продолжительности и характера заболевания - острый или хронический; (2) типа задействованных клеток - миелоидный (миелогенный), лимфоидный (лимфогенный) или моноцитарный; и (3) увеличения или отсутствия увеличения числа аномальных клеток в крови - лейкоэмический или алейкемический (сублейкемический). Примеры лейкозов, которые можно лечить с помощью соединения или способа, предложенных в данном документе, включают,
30 например, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, бластноклеточный лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, кожный лейкоз, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз,
35 гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркома-клеточный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный
40 лейкоз, лейкоз Негели, плазмноклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз и лейкоз недифференцированных клеток.

Термин «лимфома», используемый в данном документе, относится к раку, возникающему из клеток иммунного происхождения. Неограничивающие примеры Т- и В-клеточных лимфом включают неходжкинскую лимфому и болезнь Ходжкина, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми (MALT), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому-хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому из мантийных клеток, медиастинальную (тимусную) крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфоплазмоцитарную лимфому-макроглобулинемию Вальденстрема, периферическую Т-клеточную лимфому (ПТКЛ), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (АИТЛ)/фолликулярную Т-клеточную лимфому (ФТКЛ), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией (EATL), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL) или экстранодальную ЕК/Т-клеточную лимфому назального типа.

Термин «меланома», используемый в данном документе, означает опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленных в данном документе, включают, например, акрально-лентигинозную меланому, амеланотичную меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, ювенильную меланому, злокачественное лентиги-меланому, злокачественную меланому, узелковую меланому, подногтевую меланому и поверхностно распространяющуюся меланому.

Термин «нитро», используемый в данном документе, представляет собой группу -NO₂.

Термин «оксо», используемый в данном документе, представляет собой двухвалентный атом кислорода (например, структура оксо может быть изображена как =O).

Термин «ингибитор PARP», используемый в данном документе, представляет собой соединение, которое при контакте с PARP, будь то *in vitro*, в клеточной культуре, или у животного, снижает активность PARP таким образом, чтобы измеренное значение IC₅₀ PARP составляло 10 мкМ или менее (например, 5 мкМ или менее, или 1 мкМ или менее). Для некоторых ингибиторов PARP, значение IC₅₀ PARP может составлять 100 нМ или менее (например, 10 нМ или менее, или 1 нМ или менее) и может достигать всего 100 пМ или 10 пМ. Предпочтительно, IC₅₀ PARP составляет от 0,1 нМ до 1 мкМ (например, от 0,5 нМ до 750 нМ, от 1 нМ до 500 нМ, или от 1 нМ до 250 нМ).

Термин «PARP», используемый в данном документе, относится к поли(АДФ-рибозо)полимеразе (PARP).

Термин «Ph», используемый в данном документе, представляет собой фенил.

Термин «фармацевтическая композиция», используемый в данном документе, представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, в состав которой входит фармацевтически приемлемый эксципиент и которая производится или продается с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтической схемы лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в стандартной лекарственной форме (например, таблетка, капсула, каплет, желатиновая капсула или сироп); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего частиц эмболов, и в системе растворителей, подходящей для внутривенного введения); или в любом другом составе, описанном в данном документе.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» или «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к любому ингредиенту, отличному от описанных в данном документе соединений (например, носитель, способный суспендировать или растворять активное соединение) и обладающему свойствами нетоксичности и невоспалительного характера у пациента. Эксципиенты могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красители (красящие вещества), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусовые вещества, ароматизаторы, глйданты (усилители растекания), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители или воду гидратации. Примеры эксципиентов включают, без ограничений: бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлозу натрия, цитрат натрия, крахмалгликолят натрия, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в данном документе, относится к солям, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977, и в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Такие соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки описанных в данном документе соединений или отдельно путем взаимодействия группы свободного основания с подходящей органической кислотой. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеcanoат, валератные соли, и т. п. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т. п., а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов, включая, без ограничений, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и т. п.

Термин «защитная группа», используемый в данном документе, представляет собой группу, предназначенную для защиты гидроксидной, амино или карбонильной группы от участия в одной или нескольких нежелательных реакциях во время химического синтеза. Термин «О-защитная группа», используемый в данном документе, представляет собой группу, предназначенную для защиты гидроксидной или карбонильной

группы от участия в одной или нескольких нежелательных реакциях во время химического синтеза. Термин «N-защитная группа», используемый в данном документе, представляет собой группу, предназначенную для защиты азотсодержащей (например, amino, амидо, гетероциклический N-H или гидразин) группы от участия в одной или нескольких нежелательных реакциях во время химического синтеза. Обычно используемые O- и N-защитные группы описаны в Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), которая включена в данный документ посредством ссылки. Примеры O- и N-защитных групп включают алканойльные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксияцетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, трет-бутилдиметилсилил, триизопропилсилилоксиметил, 4,4'-диметокситритил, изобутирил, феноксиацетил, 4-изопропилфеноксиацетил, диметилформамино и 4-нитробензоил.

Примеры O-защитных групп для защиты карбонилсодержащих групп включают, без ограничений: ацетали, ацилалы, 1,3-дитианы, 1,3-диоксаны, 1,3-диоксоланы и 1,3-дитиоланы.

Другие O-защитные группы включают, без ограничений: замещенный алкил, арил и простые арилалкильные эфиры (например, тритил, метилтиометил, метоксиметил, бензилоксиметил, силоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил; этоксиэтил, 1-[2-(триметилсилил)этокси]этил, 2-триметилсилилэтил, простой трет-бутиловый эфир, п-хлорфенил, п-метоксифенил, п-нитрофенил, бензил, п-метоксибензил и нитробензил); простые силиловые эфиры (например, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диметилизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, трибензилсилил, трифенилсилил и дифенилметилсилил); карбонаты (например, метил, метоксиметил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, винил, аллил, нитрофенил, бензил, метоксибензил, 3,4-диметоксибензил и нитробензил).

Другие N-защитные группы включают, без ограничений, хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D-, L- или D,L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин, фенилаланин и т. п.; сульфонилсодержащие группы, такие как бензолсульфонил, п-толуолсульфонил и т. п.; карбаматобразующие группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и т. п., арилалкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,4-диметоксибензил, трифенилметил, бензилоксиметил и т. п., силилалкилацетальные группы, такие как [2-(триметилсилил)этокси]метил, и силильные группы, такие как триметилсилил и т. п. Полезными N-защитными группами являются формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, диметоксибензил, [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM), тетрагидропиранил (THP), трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Термин «РНКаза H2A», используемый в данном документе, относится к субъединице А рибонуклеазы H2.

Термин «РНКаза H2B», используемый в данном документе, относится к субъединице В рибонуклеазы H2.

5 Термин «саркома» обычно относится к опухоли, которая состоит из вещества, подобного эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из плотно упакованных клеток, погруженных в фибриллярное или гомогенное вещество. Неограничивающие примеры сарком, которые можно лечить с помощью соединения или способа, предложенных в данном документе, включают, например, хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому
10 Абернети, жировую саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких частей, амелобластическую саркому, ботриоидную саркому, хлоромную саркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, саркому опухоли Вильмса, эндометриальную саркому, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную пигментную геморрагическую саркому, иммунобластную
15 саркому В-клеток, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Дженсена, саркому Капоши, саркому клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому-саркому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, серокистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиэктатическую саркому.

Термин «таутомер» относится к структурным изомерам, которые легко превращаются друг в друга,
20 часто за счет перемещения протона. Таутомеры представляют собой отличные друг от друга химические соединения, которые можно идентифицировать по различным спектроскопическим характеристикам, но, как правило, нельзя выделить индивидуально. Неограничивающие примеры таутомеров включают кетон-енол, енамин-имин, амид-имидовую кислоту, нитрозо-оксим, кетен-инол и аминокислоту-карбоксилат аммония.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, означает
25 количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которое, в комбинации ингибитора ATR и ингибитора PARP, является достаточным для лечения рака. Обычно, терапевтически эффективное количество является субтерапевтической схемой.

Термин «субъект», используемый в данном документе, представляет собой человека или отличное
30 от человека животное (например, млекопитающее), которое страдает от заболевания или состояния или подвергается риску заболевания или состояния, как определено квалифицированным специалистом (например, врачом или практикующей медсестрой) с использованием известных в данной области техники лабораторных тестов образца (образцов) от субъекта или без них. Предпочтительно, субъект представляет собой человека. Неограничивающие примеры заболеваний и состояний включают заболевания, имеющие симптом гиперпролиферации клеток, например, раковое заболевание.

35 Термин «субтерапевтическая схема», используемый в данном документе, относится к схеме дозирования, которая по меньшей мере на 5 % меньше (например, по меньшей мере на 10 %, 20 %, 50 %, 80 %, 90 % или даже 95 %), чем самая низкая стандартная рекомендуемая схема дозирования конкретного соединения в составе, предназначенном для данного пути введения, для лечения рака. Субтерапевтическая схема соединения может быть терапевтически неэффективной для соединения в режиме монотерапии. В
40 способах по настоящему изобретению, терапевтически эффективное количество ингибитора PARP предпочтительно представляет собой субтерапевтическую схему (например, схему, которая терапевтически неэффективна для ингибитора PARP в режиме монотерапии). Субтерапевтическая схема применения

ингибитора PARP в составе, приготовленном для перорального введения, может отличаться от субтерапевтической схемы применения того же агента в составе, приготовленном для внутриопухолевого введения. Субтерапевтическая схема может включать «субтерапевтическую начальную схему» и «субтерапевтическую поддерживающую схему». «Субтерапевтическая начальная схема» соединения (например, ингибитора PARP) имеет значение ниже самой низкой стандартной начальной дозы этого же соединения (например, ингибитора PARP). Аналогично, «субтерапевтическая поддерживающая схема» соединения (например, ингибитора PARP) имеет значение ниже самой низкой стандартной поддерживающей схемы этого же соединения (например, ингибитора PARP). Как правило, субтерапевтическая схема имеет значение не менее 1% от самой низкой стандартной субтерапевтической схемы.

Используемый в данном документе термины «лечение» и «лечить» относятся к медицинскому ведению пациента с целью улучшения, облегчения, стабилизации, предупреждения или исцеления заболевания или состояния. Кроме того, этот термин включает активное лечение (лечение, направленное на улучшение заболевания или состояния); этиотропное лечение (лечение, направленное на причину связанного заболевания или состояния); паллиативное лечение (лечение, предназначенное для облегчения симптомов заболевания или состояния); профилактическое лечение (лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное подавление развития связанного заболевания или состояния); и поддерживающее лечение (лечение, используемое в дополнение к другой терапии). Болезнь или состояние может быть раковым заболеванием. Неограничивающие примеры раковых заболеваний включают, например, почечно-клеточный рак, новообразования зрелых В-клеток, рак эндометрия, рак яичников, колоректальный рак, рак кожи (немеланомный), рак тонкой кишки, немелкоклеточный рак легкого, меланому, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, мезотелиому, глиому, рак предстательной железы, рак молочной железы и рак пищевода и желудка.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1А представляет собой диаграмму, показывающую матрицу оценок синергизма ZIP в клетках *RNASEH2B*^{+/+}. Представлен график средних значений оценок ZIP из трех независимых экспериментов при указанных концентрациях соединения 121 и нирапариба. Оценка >10 указывает на синергизм, а <(-10) указывает на антагонизм. Пунктирные линии показывают значения IC₅₀ каждого соединения в соответствующей клеточной линии.

Фиг. 1В представляет собой диаграмму, показывающую матрицу оценок синергизма ZIP в клетках *RNASEH2B*^{-/-}. Представлен график средних значений оценок ZIP из трех независимых экспериментов при указанных концентрациях соединения 121 и нирапариба. Оценка >10 указывает на синергизм, а <(-10) указывает на антагонизм. Пунктирные линии показывают значение IC₅₀ каждого соединения в соответствующей клеточной линии.

Фиг. 2А представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток 5637 *RNASEH2B*^{+/+} на нирапариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Жизнеспособность измеряли с помощью 7-дневного анализа CTG. Среднее значение для трех независимых экспериментов ± стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 2В представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток 5637 *RNASEH2B*^{-/-} на нирапариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Жизнеспособность измеряли с помощью 7-дневного анализа CTG. Среднее значение для трех независимых экспериментов ± стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 3А представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток RPE1-hTERT *TP53*^{-/-} *RNASEH2B*^{+/+} на нирапариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 43. Жизнеспособность измеряли с помощью 6-дневного анализа CTG. Среднее значение трех независимых экспериментов ± стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 3В представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток RPE1-hTERT *TP53*^{-/-} *RNASEH2B*^{-/-} на нирапариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 43. Жизнеспособность измеряли с помощью 6-дневного анализа CTG. Среднее значение трех независимых экспериментов ± стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 4А представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток 5637 *RNASEH2B*^{+/+} на талазопариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Жизнеспособность измеряли с помощью 7-дневного анализа CTG. Среднее значение для трех технических реплик ± стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 4В представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток 5637 *RNASEH2B*^{-/-} на талазопариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Жизнеспособность измеряли с помощью 7-дневного анализа CTG. Среднее значение для трех технических реплик ± стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 5А представляет собой схему, показывающую план эксперимента. Клетки 5637 обрабатывали одним лишь нирапарибом или нирапарибом в сочетании с концентрацией IC₅₀ соединения 121 в течение указанного времени с удалением соединений или без него. Жизнеспособность клеток анализировали с помощью анализа CellTiter Glo (CTG) через 168 ч после обработки.

Фиг. 5В представляет собой диаграмму, показывающую кажущиеся значения IC₅₀ нирапариба в клетках 5637 *RNASEH2B*^{+/+} и ^{-/-} из экспериментов, описанных на Фиг. 5А. Значения были получены путем аппроксимации средних данных из трех независимых экспериментов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Планки погрешностей, 95% доверительный интервал (ДИ).

Фиг. 6А представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток MIPAS2 *ATM*^{+/+} на нирапариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Клетки обрабатывали в течение 48 ч с последующим удалением соединений и выращиванием на свежих средах. Жизнеспособность измеряли в день 6 с помощью анализа CTG. Среднее значение для трех технических

реплик $\pm$ стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 6В представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток MIA-PACA2 *ATM*^{-/-} на нирапариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Клетки обрабатывали в течение 48 ч с последующим удалением соединений и выращиванием на свежих средах. Жизнеспособность измеряли в день 6 с помощью анализа CTG. Среднее значение для трех технических реплик $\pm$ стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 7А представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток RPE1-hTERT *TP53*^{-/-} *CDK12*^{+/+} на нирапариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Клетки обрабатывали в течение 48 ч с последующим удалением соединений и выращиванием на свежих средах. Жизнеспособность измеряли в день 6 с помощью анализа CTG. Среднее значение трех независимых экспериментов $\pm$ стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 7В представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток RPE1-hTERT *TP53*^{-/-} *CDK12*^{-/-} на нирапариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Клетки обрабатывали в течение 48 ч с последующим удалением соединений и выращиванием на свежих средах. Жизнеспособность измеряли в день 6 с помощью анализа CTG. Среднее значение трех независимых экспериментов $\pm$ стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 8А представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток DLD1 *BRCA2*^{+/+} на талазопариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Клетки обрабатывали в течение 48 ч с последующим удалением соединений и выращиванием на свежих средах. Жизнеспособность измеряли в день 6 с помощью анализа CTG. Среднее значение трех независимых экспериментов $\pm$ стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 8В представляет собой график, показывающий кривые доза-ответ клеток DLD1 *BRCA2*^{-/-} на талазопариб в отсутствие (ДМСО) или в присутствии указанных концентраций соединения 121. Клетки обрабатывали в течение 48 ч с последующим удалением соединений и выращиванием на свежих средах. Жизнеспособность измеряли в день 9 с помощью анализа CTG. Среднее значение трех независимых экспериментов $\pm$ стандартное отклонение. Сплошные линии - аппроксимация нелинейным методом наименьших квадратов с использованием четырехпараметрической модели доза-ответ. Значения IC₅₀ указаны под панелями.

Фиг. 9А представляет собой диаграмму, показывающую жизнеспособность клеток для клеточных линий ALT⁺ и ALT⁻ без обработки, с обработкой только талазопарибом, с обработкой только соединением 121, или с обработкой комбинацией талазопариба и соединения 121.

Фиг. 9В представляет собой график, показывающий жизнеспособность клеток ALT+ и ALT-, которые были обработаны комбинацией талазопариба и соединения 121.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В общем, изобретение относится к комбинации ингибитора ATR, или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора PARP, или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения раковых заболеваний или для индукции клеточной гибели у раковых клеток. Раковые заболевания, включенные в данный документ, могут быть, например, раками, имеющими утраченную функцию ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации. Альтернативно, раковое заболевание может быть, например, ALT+ раковым заболеванием.

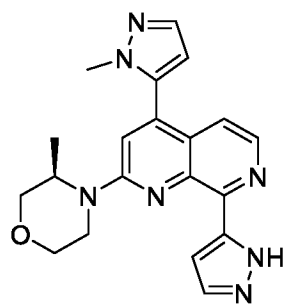
Предпочтительно, ингибитор ATR и ингибитор PARP действуют синергетически, вызывая клеточную гибель у раковых клеток, имеющих утраченную функцию ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B или CDK12, или у раковых клеток ALT+. Предпочтительно, комбинированные терапии рака, включающие ингибитор ATR и ингибитор PARP, могут демонстрировать снижение заболеваемости, поскольку дозы ингибитора ATR и ингибитора PARP могут быть уменьшены, например, по сравнению с дозами, вводимыми при соответствующих монотерапиях. Таким образом, ингибиторы ATR и PARP можно использовать в способах по изобретению в субтерапевтических режимах.

Наблюдался синергизм между ингибиторами ATR и ингибиторами PARP, но длительное комбинированное лечение исторически плохо переносилось в доклинических моделях (Fang et al., *Cancer Cell*, 35:851-867, 2019), и для каждого класса препаратов в клинике наблюдались потенциально перекрывающиеся токсические эффекты (Sachdev et al., *Targeted Oncology*, 14:657-679, 2019, Mei et al., *J. Hematol. Oncol.*, 12:43, 2019). До настоящего изобретения конкретные популяции раковых больных, которым могла бы помочь комбинация ингибитора ATR и ингибитора PARP, были ограничены (Kim et al., *Clin. Cancer. Res.*, 23:3097-3108, 2017), особенно пациентов, которым было бы полезно снижение доз ингибиторов ATR и/или ингибиторов PARP.

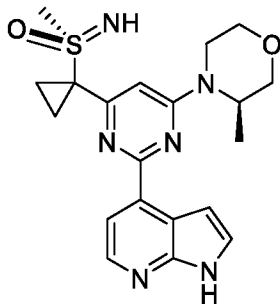
Ингибиторы ATR

Ингибитор ATR представляет собой соединение, которое при контакте с ферментом ATR-киназой, будь то *in vitro*, в культуре клеток, или у животного, снижает активность ATR-киназы, так чтобы измеренное значение IC₅₀ ATR-киназы составляло 10 мкМ или менее (например, 5 мкМ или менее, или 1 мкМ или менее). Для некоторых ингибиторов ATR, значение IC₅₀ ATR-киназы может составлять 100 нМ или менее (например, 10 нМ или менее, или 1 нМ или менее) и может составлять всего 100 пМ или 10 пМ. Предпочтительно, IC₅₀ ATR-киназы составляет от 0,1 нМ до 1 мкМ (например, от 0,1 нМ до 750 нМ, от 0,1 нМ до 500 нМ или от 0,1 нМ до 250 нМ).

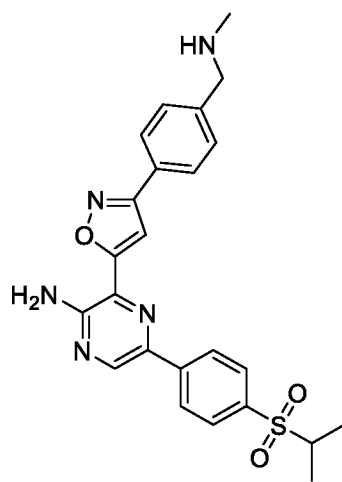
Неограничивающие примеры ингибиторов ATR включают, например:



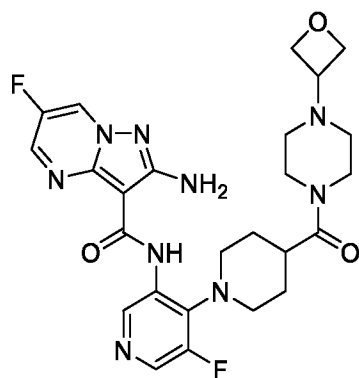
BAY1895344



цераласертиб (AZD6738)



берзосертиб (VE-822)

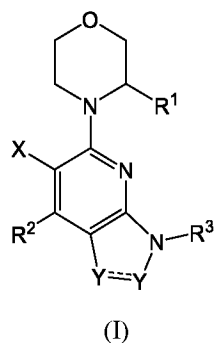


VX-803

, и их фармацевтически приемлемые соли.

5 Неограничивающие примеры ингибиторов ATR включают, например, описанные, например, в международных заявках №№ PCT/US2019/051539 и PCT/US2018/034729, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки; патентах США №№ 9663535, 9549932, 8552004 и 8841308, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки; и публикации заявки на патент США № 2019/0055240, которая включена в данный документ посредством ссылки.

10 В одном варианте осуществления, ингибитор ATR представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

15 ===== представляет собой двойную связь, и каждый Y независимо обозначает N или CR⁴; или ----- представляет собой простую связь, и каждый Y независимо обозначает NR^Y, карбонил, или C(R^Y)₂; где каждый R^Y независимо обозначает H или необязательно замещенный C₁₋₆-алкил; R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆-алкил или H;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} -гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил, необязательно замещенный C_{2-9} -гетероцикл- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил- C_{1-6} -алкил, галоген, $-N(R^5)_2$, $-OR^5$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2R^{5A}$ или $-Q-R^{5B}$;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил или необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил- C_{1-6} -алкил;

каждый R^4 независимо обозначает водород, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{2-6} -алкенил или необязательно замещенный C_{2-6} -алкинил;

каждый R^5 независимо обозначает водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил или $-SO_2R^{5A}$; или оба R^5 , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} -гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо обозначает необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил или необязательно замещенный C_{6-10} -арил;

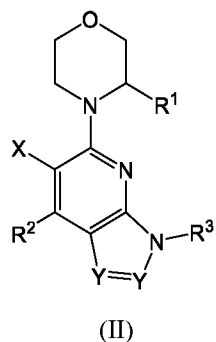
R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил, $-N(R^5)_2$, $-CON(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2R^{5A}$ или необязательно замещенный алкокси;

каждый R^6 независимо обозначает водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{2-6} -алкоксиалкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил или необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил; или оба R^6 , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} -гетероцикла;

Q представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} -гетероциклен, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкилен, необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарилен или необязательно замещенный C_{6-10} -арилен; и

X представляет собой водород или галоген.

Ингибитор ATR может представлять собой, например, соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

каждый Y независимо обозначает N или CR^4 ;

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} -алкил или H ;

R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{2-9} -гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил, необязательно замещенный C_{2-9} -гетероцикл- C_{1-6} -

алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил-C₁₋₆-алкил, галоген, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или -Q-R^{5B};

5 R³ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил или необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил-C₁₋₆-алкил;

каждый R⁴ независимо обозначает водород, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₂₋₆-алкенил или необязательно замещенный C₂₋₆-алкинил;

каждый R⁵ независимо обозначает водород, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил-C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил или -SO₂R^{5A}; или оба R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉-гетероциклила;

каждый R^{5A} независимо обозначает необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил;

15 R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или необязательно замещенный алкокси;

каждый R⁶ независимо обозначает водород, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₂₋₆-алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил-C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил, или необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил; или оба R⁶, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉-гетероциклила;

Q представляет собой необязательно замещенный C₂₋₉-гетероциклилен, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкилен, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарилен или необязательно замещенный C₆₋₁₀-арилен; и

25 X представляет собой водород или галоген.

В некоторых вариантах осуществления, в соединении формулы (II), (I) или (I-b):

каждый Y независимо обозначает N или CR⁴;

R¹ представляет собой H или необязательно замещенный C₁₋₆-алкил;

30 R² представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉-гетероциклил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил-C₁₋₆-алкил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂ или -SO₂R^{5A};

R³ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил;

каждый R⁴ независимо обозначает H или необязательно замещенный C₁₋₆-алкил;

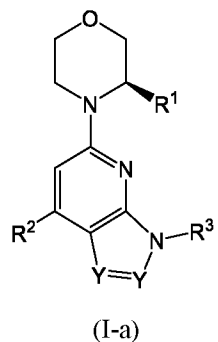
35 каждый R⁵ независимо обозначает водород, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил-C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил или -SO₂R^{5A}, где каждый R^{5A} независимо обозначает необязательно замещенный C₁₋₆-алкил или необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил; или оба R⁵, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉-гетероциклила;

40 каждый R^{5A} независимо обозначает необязательно замещенный C₁₋₆-алкил или необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил; и

каждый R^6 независимо обозначает водород, необязательно замещенный C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный C_{6-10} -арил, или необязательно замещенный C_{1-9} -гетероарил; или оба R^6 , вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C_{2-9} -гетероцикла.

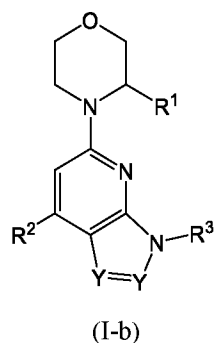
5 Способы получения соединений формулы (I) описаны, например, в международной заявке № PCT/US2019/051539, включенной в данный документ посредством ссылки.

Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (I-a):



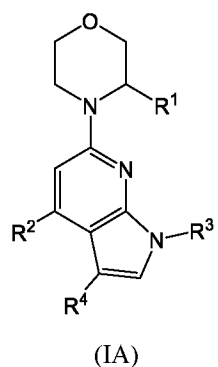
10 или его фармацевтически приемлемой солью, где Y, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (I-b):



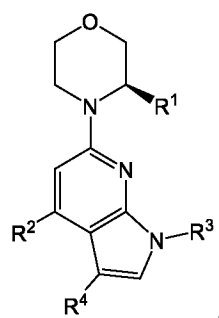
15 или его фармацевтически приемлемой солью, где Y, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (IA):



20 или его фармацевтически приемлемой солью, где R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

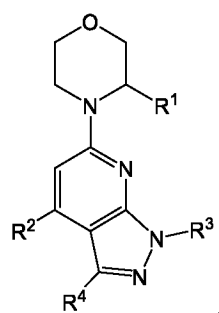
Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (IA-a):



(IA-a)

или его фармацевтически приемлемой солью, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

5 Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (IB):

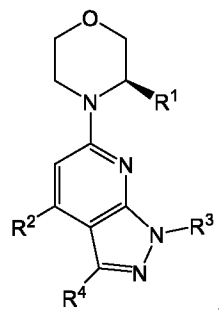


(IB)

или его фармацевтически приемлемой солью, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

10

Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (IB-a):

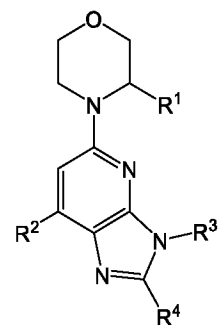


(IB-a)

или его фармацевтически приемлемой солью, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

15

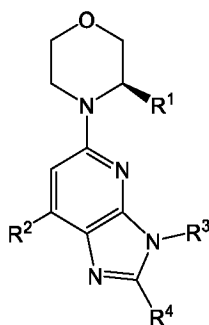
Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (IC):



(IC)

или его фармацевтически приемлемой солью, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

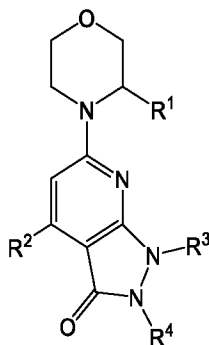
Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (IC-a):



(IC-a)

или его фармацевтически приемлемой солью, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

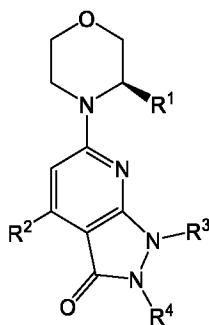
Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (ID):



(ID)

или его фармацевтически приемлемой солью, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

Ингибитор ATR может быть, например, соединением формулы (ID-a):

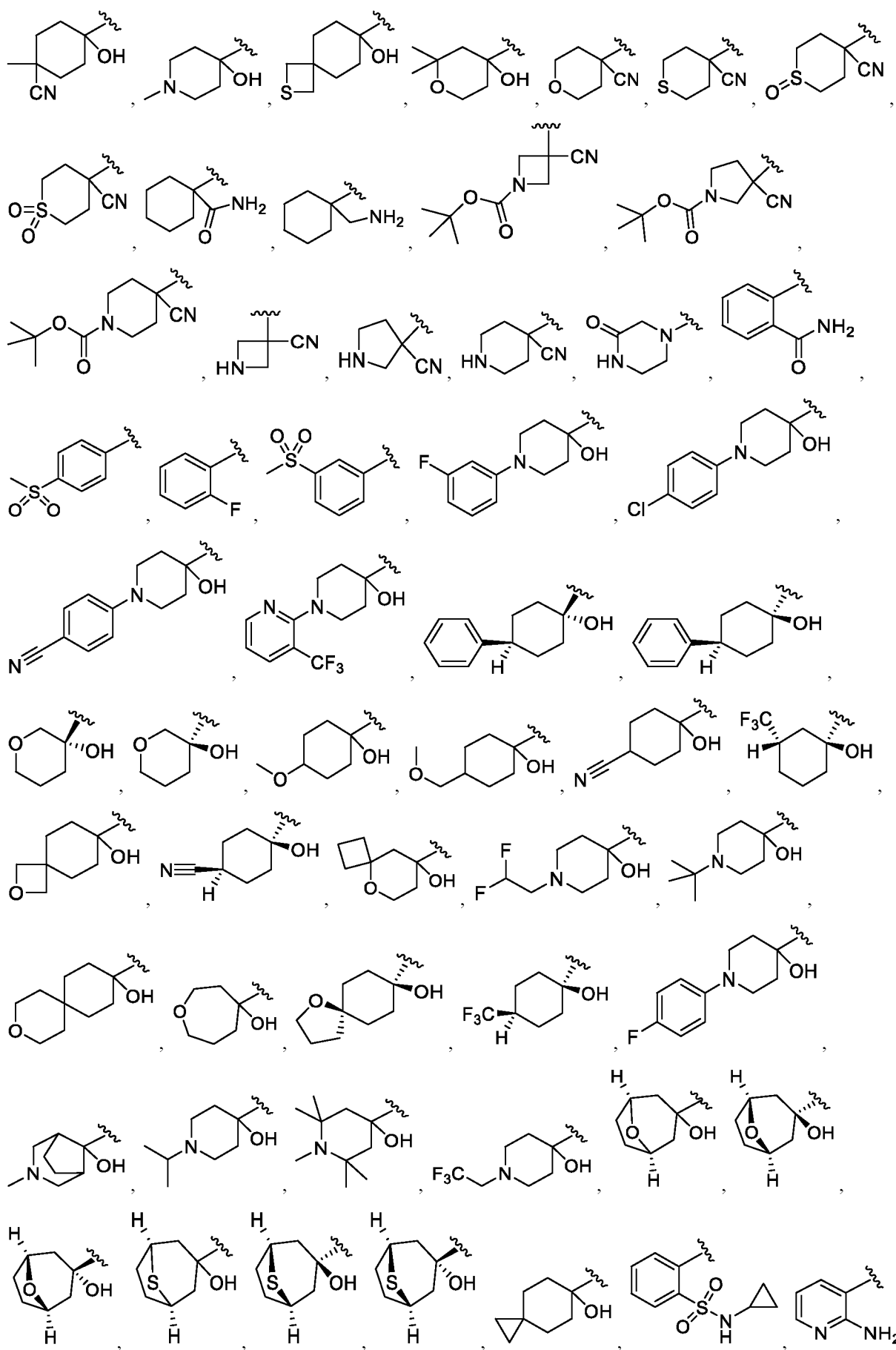


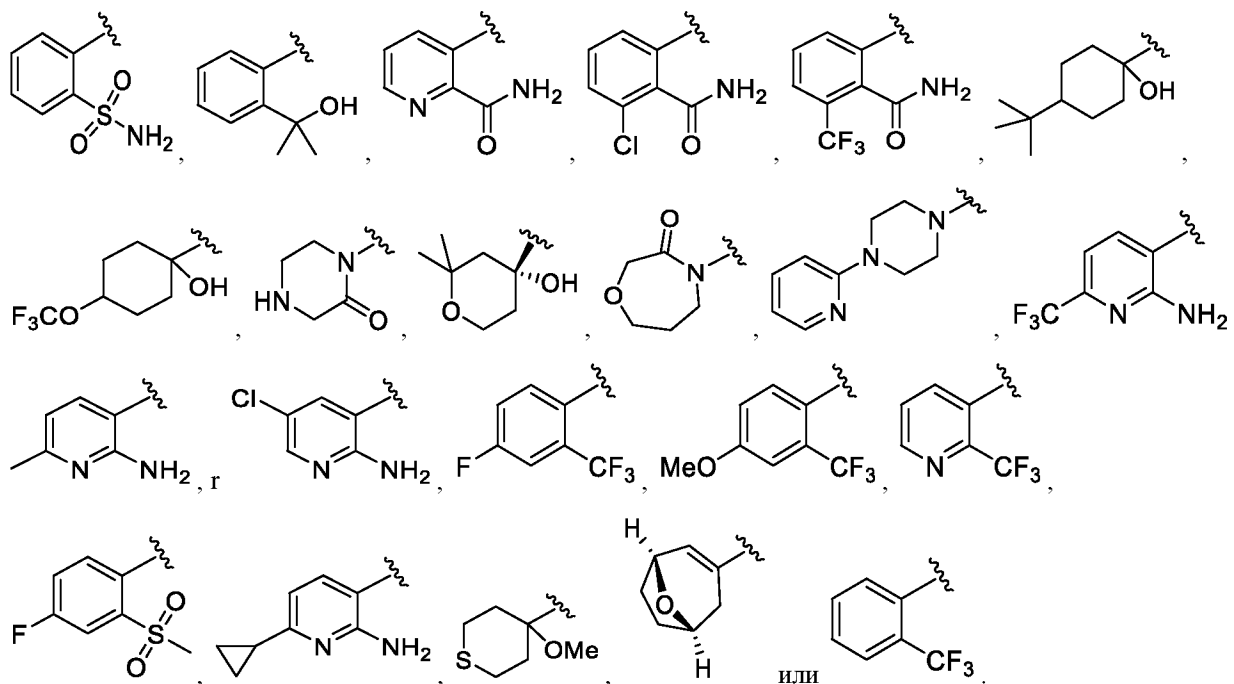
(ID-a)

или его фармацевтически приемлемой солью, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значения, описанные для соединения формулы (I).

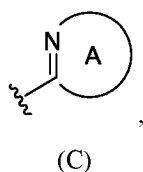
Предпочтительно, R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления, R^2 может представлять собой, например, необязательно замещенный C_{3-8} -циклоалкил. Например, R^2 может быть группой формулы (A):



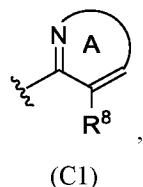


- 5 В некоторых вариантах осуществления R^3 может представлять собой, например, необязательно замещенный моноциклический C_{1-9} -гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота (например, два атома азота). Например, R^3 может быть группой формулы (C):



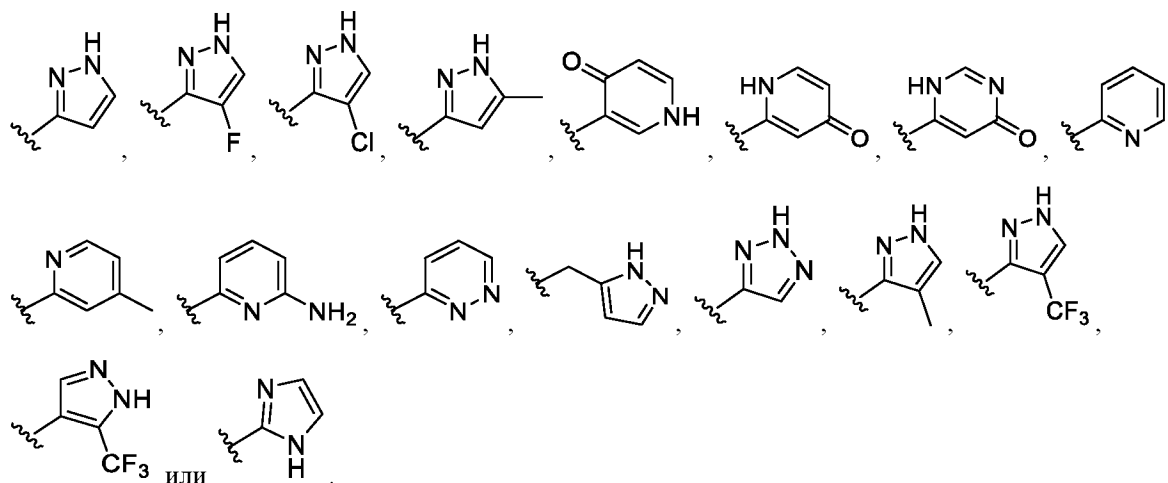
- 10 где A представляет собой необязательно замещенное моноциклическое C_{1-9} -гетероарильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления A может быть, например, группой формулы (C1):

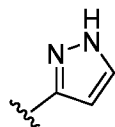


где R^8 представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C_{1-6} -алкил.

- 15 В некоторых вариантах осуществления, R^3 может быть, например:



В некоторых вариантах осуществления, R³ может быть, например:



В некоторых вариантах осуществления, R⁴ может быть, например, водородом.

Ингибитор ATR может представлять собой, например, соединение, указанное в Таблице 1 ниже, или

5 его фармацевтически приемлемую соль.

Таблица 1

1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	

19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		42		43	
44		45		47	

48		49		50	
51		52		53	
54		55		56	
57		58		59	
60		61		62	
63		64		65	

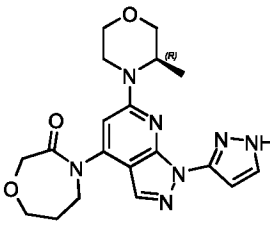
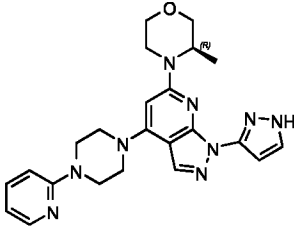
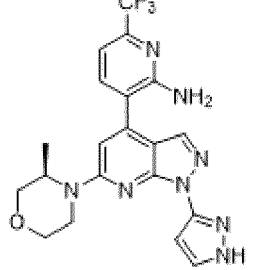
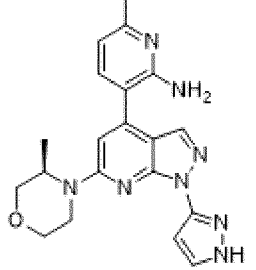
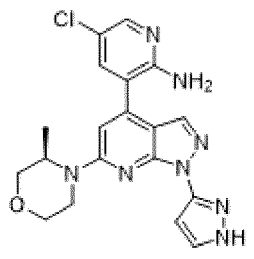
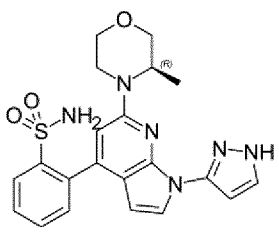
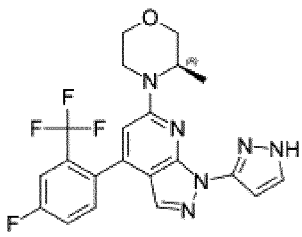
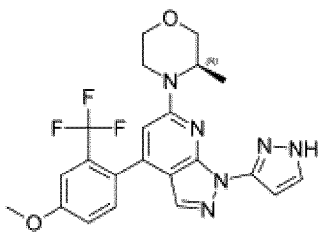
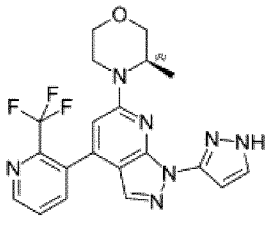
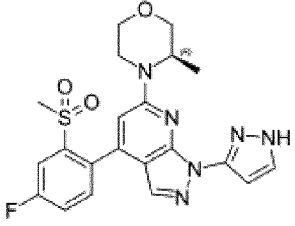
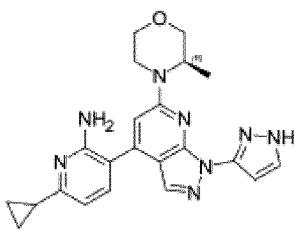
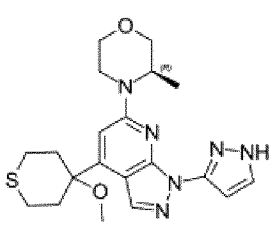
66		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83			

84		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94			95		
96			97		
98			99		

100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	

124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	

136 	137 
138 	139 
140 	141 
142 	143 
144 	145 
146 	147 

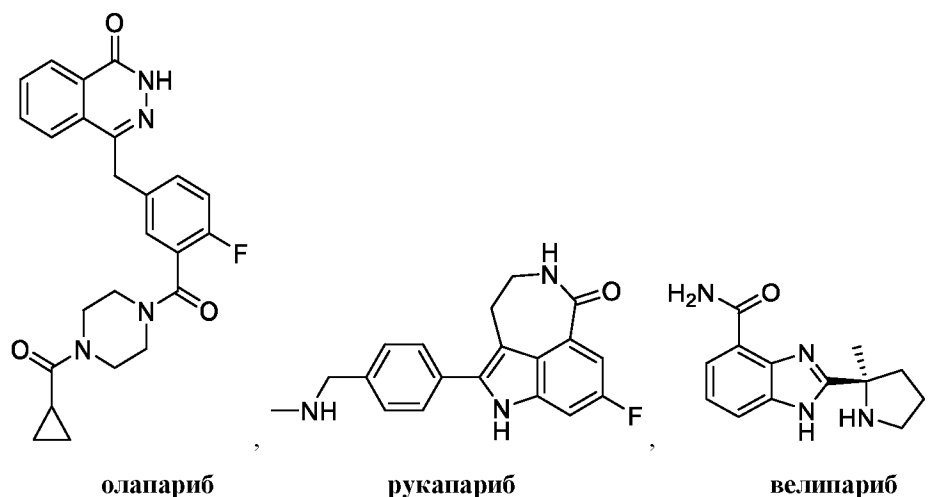
148	
149	
150	
151	
152	

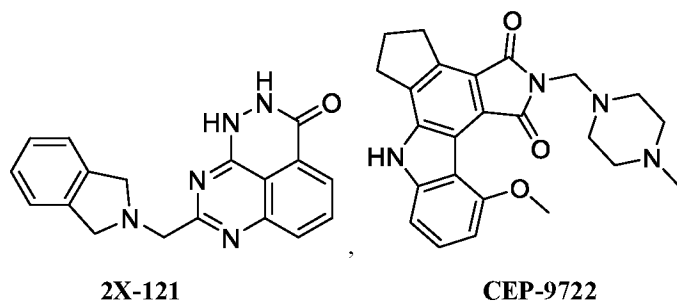
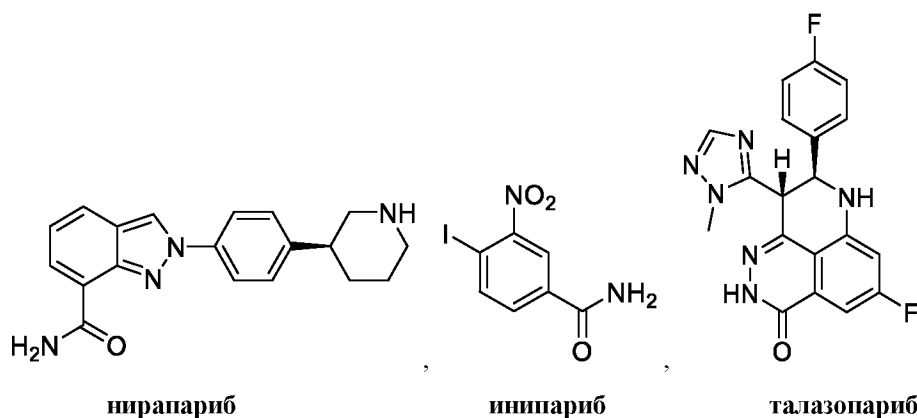
Ингибитор ATR может быть изотопно обогащен (например, обогащен дейтерием).

Ингибиторы PARP

Ингибиторы PARP, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают соединения, которые при контакте с PARP, будь то *in vitro*, в культуре клеток, или у животного, снижают активность PARP, так чтобы измеренное значение IC_{50} PARP составляло 10 мкМ или менее (например, 5 мкМ или менее, или 1 мкМ или менее). Для некоторых ингибиторов PARP, значение IC_{50} PARP может составлять 100 нМ или менее (например, 10 нМ или менее, или 1 нМ или менее) и может составлять всего 100 пМ или 10 пМ. Предпочтительно, значение IC_{50} PARP составляет от 0,1 нМ до 1 мкМ (например, от 0,1 нМ до 750 нМ, от 0,1 нМ до 500 нМ, или от 0,1 нМ до 250 нМ).

Ингибиторы PARP включают:





, и их фармацевтически приемлемые соли.

5 Неограничивающие примеры ингибиторов PARP включают, например, описанные в патентах США №№ 8716493, 8236802, 8071623, 8012976, 7732491, 7550603, 7531530, 7151102 и 6495541, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

Ингибитор PARP может быть изотопно обогащен (например, обогащен дейтерием).

10 **Изомеры и их композиции**

Настоящее изобретение включает (когда это возможно) индивидуальные диастереомеры, энантиомеры, эпимеры и атропоизомеры соединений, раскрытых в данном документе, и смеси их диастереомеров и/или энантиомеров, включая рацемические смеси. Хотя конкретные стереохимии, раскрытые в данном документе, являются предпочтительными, другие стереоизомеры, включая

15 диастереомеры, энантиомеры, эпимеры, атропоизомеры и их смеси, также могут быть применимы для лечения заболеваний. Неактивные или менее активные диастереоизомеры и энантиомеры могут быть полезны, например, для научных исследований, касающихся рецептора и механизма активации.

Следует понимать, что некоторые молекулы могут существовать в нескольких таутомерных формах. Настоящее изобретение включает все таутомеры, хотя в примерах может быть указан только один

20 таутомер.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений и фармацевтические композиции, содержащие соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Указанные соединения являются особенно полезными, например, при некоторых видах рака и для замедления прогрессирования рака после его развития у пациента.

25 Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы в фармацевтических композициях, содержащих (а) соединение (соединения) или его фармацевтически приемлемые соли, и (b) фармацевтически приемлемый носитель. Соединения могут быть использованы в фармацевтических композициях, которые включают один или несколько других активных фармацевтических ингредиентов. Соединения также можно использовать в фармацевтических композициях, в которых раскрытое в данном

документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль является единственным активным ингредиентом.

Оптические изомеры - диастереомеры - геометрические изомеры - таутомеры

5 Соединения, раскрытые в данном документе, могут содержать, например, один или несколько стереоцентров и могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных энантиомеров, индивидуальных диастереомеров и смесей диастереомеров и/или энантиомеров. Настоящее изобретение включает все такие изомерные формы соединений, раскрытых в данном документе. Предусматривается, что все возможные стереоизомеры (например, энантиомеры и/или диастереомеры) в
10 смесях и в виде чистых или частично очищенных соединений включены в объем настоящего изобретения (т. е. все возможные комбинации стереоцентров в виде чистых соединений или в смесях).

Некоторые из описанных в данном документе соединений могут содержать связи с затрудненным вращением, так что можно разделить два отдельных ротомера или атропоизомера и обнаружить, что они обладают различной биологической активностью, что может быть полезным. Предусматривается, что все
15 возможные атропоизомеры включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые из описанных в данном документе соединений могут содержать олефиновые двойные связи и, если не указано иное, предполагается, что они включают как E, так и Z геометрические изомеры.

Некоторые из описанных в данном документе соединений могут существовать с различными точками присоединения водорода, и называются таутомерами. Примером является кетон и его енольная
20 форма, известные как кето-енольные таутомеры. Индивидуальные таутомеры, а также их смеси входят в объем изобретения.

Раскрытые в данном документе соединения, имеющие один или несколько центров асимметрии, могут быть разделены на диастереоизомеры, энантиомеры и т. п. способами, хорошо известными в данной области.

25 Альтернативно, энантиомеры и другие соединения с хиральными центрами могут быть синтезированы путем стереоспецифического синтеза с использованием оптически чистых исходных материалов и/или реагентов с известной конфигурацией.

Метаболиты – пролекарства

30 Изобретение включает терапевтически активные метаболиты, причем сами метаболиты входят в объем формулы изобретения. Изобретение также включает пролекарства, которые представляют собой соединения, превращающиеся в заявляемые соединения при их введении пациенту или после их введения пациенту. Заявленные в данной заявке химические структуры в некоторых случаях сами могут быть пролекарствами.

35 Изобретение включает молекулы, изотопно обогащенные в одном или нескольких положениях в молекуле. Таким образом, соединения, обогащенные дейтерием, входят в объем формулы изобретения.

Изотопно-обогащенные производные

40 **Способы получения ингибиторов ATR и ингибиторов PARP**

Ингибиторы ATR могут быть получены с использованием реакций и методик, известных в данной области. Например, некоторые ингибиторы ATR могут быть получены с использованием способов и

методов, раскрытых, например, в международных заявках №№ PCT/US2019/051539 и PCT/US2018/034729, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки; патентах США №№ 9663535, 9549932, 8552004 и 8841308, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки; и публикации патентной заявки США № 2019/0055240, которая включена в данный документ посредством ссылки.

Ингибиторы PARP могут быть получены с использованием реакций и способов, известных в данной области. Например, некоторые ингибиторы PARP могут быть получены с использованием технологий и способов, раскрытых, например, в патентах США №№ 8716493, 8236802, 8071623, 8012976, 7732491, 7550603, 7531530, 7151102 и 6495541, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

Способы применения

Ингибиторы ATR и ингибиторы PARP можно использовать вместе для лечения заболевания или состояния, имеющего симптом гиперпролиферации клеток. Например, изобретение, описанное в данном документе, может быть применимо для лечения различных онкологических состояний, связанных с сенсibiliзирующими генными мутациями, таких как опухоли с любыми вредными (с потерей функции) изменениями в *ATM*, *BRCA2*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B* и *CDK12*. В частности, мутации в одном или нескольких из этих генов могут часто встречаться в следующих типах опухолей: почечноклеточный рак, новообразования зрелых В-клеток, рак эндометрия, рак яичников, колоректальный рак, рак кожи (немеланомный), рак тонкой кишки, немелкоклеточный рак легкого, меланома, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, мезотелиома, глиома, рак предстательной железы, рак молочной железы и рак пищевода и желудка. Соответственно, способы по изобретению предпочтительно используют при лечении этих видов рака.

Терапевтические способы по изобретению включают стадию введения терапевтически эффективного количества ингибитора ATR и терапевтически эффективного количества ингибитора PARP нуждающемуся в этом субъекту. Терапевтически эффективное количество ингибитора PARP может представлять собой, например, субтерапевтическую схему введения ингибитора PARP. Терапевтически эффективное количество ингибитора ATR может представлять собой, например, субтерапевтическую схему введения ингибитора ATR.

Заболевание или состояние, которое лечат с использованием способов по изобретению, может иметь симптом гиперпролиферации клеток. Например, заболевание или состояние может быть раковым заболеванием. Раковое заболевание может быть, например, карциномой, саркомой, аденокарциномой, лимфомой, лейкозом или меланомой. Раковое заболевание может быть, например, солидной опухолью.

Неограничивающие примеры раковых заболеваний включают рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичников, множественную миелому, рак головного мозга, глиому, рак легкого, рак слюнной железы, рак желудка, эпителиальный рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, лейкоз, меланому, лимфому, желудочный рак, рак поджелудочной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки и рак печени.

Предпочтительно, способы по изобретению используют при лечении почечноклеточного рака, новообразований зрелых В-клеток, рака эндометрия, рака яичников, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака, колоректального рака, рака кожи (немеланомного), рака тонкой кишки, немелкоклеточного рака легкого, меланомы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака

головы и шеи, мезотелиомы, глиомы, рака предстательной железы, рака молочной железы или рака пищевода и желудка.

Неограничивающие примеры карцином включают медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, 5 аденокистозную карциному, аденоидно-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базальноцеллюлярную карциному, базалоидную карциному, базально-плоскоклеточную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, мозговидную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хориокарциному, коллоидную карциному, 10 комедокарциному, корпусную карциному, крибриформную карциному, инфильтрирующий рак грудной стенки, рак кожи, цилиндрическую карциному, цилиндро-клеточную карциному, протоковую карциному, фиброзную карциному, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, желатиниформную карциному, желатинозную карциному, гигантоклеточную 15 карциному, гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному волосяного матрикса, гематоидную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, карциному клеток Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, младенческую эмбриональную карциному, карциному *in situ*, интраэпидермальную карциному, интраэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, карциному клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, чечевичеобразную 20 карциному, лентиккулярную карциному, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, мозговидную карциному, меланотическую карциному, мягкую карциному, муцинозную карциному, карциному слизеобразующих клеток, мукоцеллюлярную карциному, мукоэпидермоидную карциному, слизистую карциному, мукозную карциному, миксоматодную карциному, назофарингеальную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеоидную 25 карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, шиповидно-клеточную карциному, мацерированную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервно-клеточную карциному, саркоматоидную карциному, карциному из эпителия Шнайдера, скиррозную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, сфероидально-клеточную карциному, веретено- 30 клеточную карциному, спонгиозную карциному, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, карциному пучковой зоны, телеангиэктатическую карциному, телеангиэктоидную карциному, переходно-клеточную карциному, бугорковую карциному, туберозную карциному, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

Неограничивающие примеры сарком включают хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, 35 меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абернети, жировую саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких частей, амелобластическую саркому, ботриоидную саркому, хлоромную саркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, саркому опухоли Вильмса, эндометриальную саркому, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную пигментную 40 геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Дженсена, саркому Капоши, саркому клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому,

злокачественную мезенхимому-саркому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, серокистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиэктатическую саркому.

Неограничивающие примеры лейкозов включают острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, бластноклеточный лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, кожный лейкоз, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркома-клеточный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, плазмоклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз и лейкоз недифференцированных клеток.

Неограничивающие примеры меланом включают акрально-лентигинозную меланому, амеланотичную меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, ювенильную меланому, злокачественное лентигио-меланому, злокачественную меланому, узелковую меланому, подногтевую меланому и поверхностно распространяющуюся меланому.

Фармацевтические композиции

Соединения, используемые в описанных в данном документе способах, предпочтительно используют для составления фармацевтических композиций для введения людям в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Фармацевтические композиции обычно включают соединение, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент. Некоторые фармацевтические композиции могут включать один или несколько дополнительных фармацевтически активных агентов, описанных в данном документе.

Описанные в данном документе соединения можно также использовать в форме свободного основания, в форме солей, цвиттерионов, сольватов или в виде пролекарств или их фармацевтических композиций. Все формы входят в объем изобретения. Соединения, соли, цвиттерионы, сольваты, пролекарства или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области. Соединения, используемые в описанных в данном документе способах, можно вводить, например, перорально, парентерально, буккально, сублингвально, назально, ректально, пластырем, насосом или трансдермально, и фармацевтические композиции составляют соответствующим образом. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Для применения человеком соединение по изобретению может быть введено отдельно или в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены обычными способами с использованием одного или нескольких

фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества, облегчающие включение соединения по изобретению в препараты, которые могут быть использованы для фармацевтического применения.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. При приготовлении фармацевтических композиций по настоящему изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают внутри такого носителя в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Если наполнитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом (например, изотоническим раствором), который выполняет роль наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов и мягких и твердых желатиновых капсул. Как известно в данной области, тип разбавителя может варьироваться в зависимости от предполагаемого пути введения. Полученные композиции могут включать дополнительные агенты, например консерванты.

Эксципиент или носитель выбирают на основе способа и пути введения. Подходящие фармацевтические носители, а также необходимые для использования в фармацевтических составах средства, описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), хорошо известном в данной области справочном тексте, и в Фармакопее и Национальном формуляре США (USP/NF). Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, например, тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и диспергирующие агенты; консерванты, например, метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и вкусовые вещества. Другие примеры эксципиентов описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2009).

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть изготовлены обычными способами, например, обычными процессами смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, отмучивания, эмульгирования, капсулирования, захватывания или лиофилизации. Методы приготовления составов, хорошо известные в данной области техники, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005) и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York. Конкретный состав зависит от выбранного пути введения. Рецепт и приготовление таких композиций хорошо известны специалистам в области фармацевтических композиций. При приготовлении композиции, активное соединение может быть измельчено для получения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является практически нерастворимым, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш (74 мкм). Если активное соединение хорошо растворяется в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием для получения практически однородного распределения в композиции, например, 40 меш (420 мкм).

Дозировки

Дозировка соединения, используемого в описанных в данном документе способах, или его фармацевтически приемлемых солей или пролекарств, или его фармацевтических композиций может варьироваться в зависимости от многих факторов, например, фармакодинамических свойств соединения; способа введения; возраста, здоровья и веса реципиента; характера и выраженности симптомов; частоты лечения и типа сопутствующего лечения, если таковое имеется; и скорости клиренса соединения у животного, подлежащего лечению. Специалист в данной области может определить подходящую дозировку на основе вышеуказанных факторов. Соединения, используемые в способах, описанных в данном документе, можно сначала вводить в подходящей дозе, которую можно корректировать, при необходимости, в зависимости от клинического ответа. Как правило, приемлемая суточная доза соединения по изобретению будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

Соединение по изобретению можно вводить пациенту в виде разовой дозы или в виде многократных доз. При введении многократных доз, указанные дозы могут быть отделены друг от друга, например, 1-24 часами, 1-7 днями, 1-4 неделями или 1-12 месяцами. Соединение можно вводить по схеме или соединение можно вводить без заранее определенной схемы. Активное соединение можно вводить, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в день, каждый 2-й, 3-й, 4-й, 5-й или 6-й день, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в месяц, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в год. Следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы введения должны со временем корректироваться в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение композиций.

В то время как лечащий врач в конечном итоге принимает решение о подходящем количестве и схеме введения доз, эффективное количество соединения по изобретению может составлять, например, общую суточную дозу, например, от 0,05 мг до 3000 мг любого из соединений, описанных в данном документе. Альтернативно, дозируемое количество может быть рассчитано с использованием массы тела пациента. Такие диапазоны доз могут включать, например, 0,05-1000 мг (например, 0,25-800 мг). В некоторых вариантах осуществления, вводят 0,05, 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг соединения.

Предпочтительно, субтерапевтическая схема применения ингибитора ATR представляет собой низкую дозу (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 50%, 80%, 90% или 95% меньше самой низкой стандартной рекомендованной дозы ингибитора ATR для данного пути введения). Предпочтительно, дозировка ингибитора PARP представляет собой низкую дозу (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 50%, 80%, 90% или 95% меньше самой низкой стандартной рекомендованной дозы ингибитора PARP для данного пути введения). Предпочтительно, ингибитор ATR вводят один раз в день или два раза в день. Предпочтительно, ингибитор PARP вводят один раз в день или два раза в день.

Примеры одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и субтерапевтических схем для талазопариба, нирапариба, рукапариба и олапариба приведены в Таблице 2.

Таблица 2

Соединение	Схема	Начальная дозировка (мг/день)	1-я сниженная дозировка (мг/день)	2-я сниженная дозировка (мг/день)	3-я сниженная дозировка (мг/день)
Талазопариб	Одобренная	1	0,75	0,5	0,25
	Субтерапевтическая	0,01-0,95	0,0075-0,70	0,005-0,45	0,0025-0,20
Нирапариб	Одобренная	300	200	100	н/д
	Субтерапевтическая	3-285	2-190	1-95	н/д
Рукапариб	Одобренная	1200	1000	800	600
	Субтерапевтическая	12-1140	10-950	8-760	6-570
Олапариб	Одобренная	600	500	400	н/д
	Субтерапевтическая	6-570	5-475	4-380	н/д

В некоторых случаях начальная доза в субтерапевтической схеме введения талазопарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 0,95 мг/день или менее (например, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05 или 0,01 мг/день или менее, например, 0,01-0,95, 0,01-0,9, 0,01-0,85, 0,01-0,8, 0,01-0,75, 0,01-0,7, 0,01-0,65, 0,01-0,6, 0,01-0,55, 0,01-0,5, 0,01-0,45, 0,01-0,4, 0,01-0,35, 0,01-0,3, 0,01-0,25, 0,01-0,2, 0,01-0,15, 0,01-0,1 или 0,01-0,05 мг/день). Первая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения талазопарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 0,7 мг/день или менее (например, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05 или 0,01 мг/день или менее; например, 0,0075-0,7, 0,0075-0,65, 0,0075-0,6, 0,0075-0,55, 0,0075-0,5, 0,0075-0,45, 0,0075-0,4, 0,0075-0,35, 0,0075-0,3, 0,0075-0,25, 0,0075-0,2, 0,0075-0,15, 0,0075-0,1 или 0,0075-0,05 мг/день). Вторая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения талазопарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 0,5 мг/день или менее (например, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05, или 0,01 мг/день или менее; например, 0,005-0,5, 0,005-0,45, 0,005-0,4, 0,005-0,35, 0,005-0,3, 0,005-0,25, 0,005-0,2, 0,005-0,15, 0,005-0,1, или 0,005-0,05 мг/день). Вторая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения талазопарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 0,2 мг/день или менее (например, 0,15, 0,1, 0,05, или 0,01 мг/день или менее; например, 0,0025-0,2, 0,0025-0,15, 0,0025-0,1, или 0,0025-0,05 мг/день).

В некоторых случаях начальная доза в субтерапевтической схеме введения нирапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 285 мг/день или менее (например, 270, 260, 250, 240, 230, 220, 210, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5 или 3 мг/день или менее; например, 3-270, 3-260, 3-250, 3-240, 3-230, 3-220, 3-210, 3-200, 3-190, 3-180, 3-170, 3-160, 3-150, 3-140, 3-130, 3-120, 3-110, 3-100, 3-90, 3-80, 3-70, 3-60, 3-50, 3-40, 3-30, 3-20, 3-10 или 3-5 мг/день). Первая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения нирапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 190 мг/день или менее (например, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, или 3 мг/день или менее; например, 2-190, 2-180, 2-170, 2-160, 2-150, 2-140, 2-130, 2-120, 2-110, 2-100, 2-90, 2-80, 2-70, 2-60, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-10, или 2-5 мг/день). Вторая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения нирапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 95 мг/день или менее (например, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 или 3 мг/день или менее, например, 1-95, 1-90, 1-85, 1-80, 1-75, 1-70, 1-65, 1-60, 1-55, 1-50, 1-45, 1-40, 1-35, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5 или 1-3 мг/день).

В некоторых случаях, начальная доза в субтерапевтической схеме введения приема рукапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 1140 мг/день или менее (например, 1100, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 12 мг/день или менее, например, 12-1140, 12-1100, 12-1000, 12-950, 12-900, 12-850, 12-800, 12-750, 12-700, 12-650, 12-600, 12-550, 12-500, 12-450, 12-400, 12-350, 12-300, 12-250, 12-200, 12-190, 12-180, 12-170, 12-160, 12-150, 12-140, 12-130, 12-120, 12-110, 12-100, 12-90, 12-80, 12-70, 12-60, 12-50, 12-40, 12-30 или 12-20 мг/день). Первая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения рукапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 950 мг/день или менее (например, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 12 мг/день или менее; например, 10-950, 10-900, 10-850, 10-800, 10-750, 10-700, 10-650, 10-600, 10-550, 10-500, 10-450, 10-400, 10-350, 10-300, 10-250, 10-200, 10-190, 10-180, 10-170, 10-160, 10-150, 10-140, 10-130, 10-120, 10-110, 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30 или 10-20 мг/день). Вторая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения рукапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 760 мг/день или менее (например, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 12 мг/день или менее; например, 8-760, 8-750, 8-700, 8-650, 8-600, 8-550, 8-500, 8-450, 8-400, 8-350, 8-300, 8-250, 8-200, 8-190, 8-180, 8-170, 8-160, 8-150, 8-140, 8-130, 8-120, 8-110, 8-100, 8-90, 8-80, 8-70, 8-60, 8-50, 8-40, 8-30, 8-20 или 8-10 мг/день). Третья сниженная доза в субтерапевтической схеме введения рукапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 570 мг/день или менее (например, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 12 мг/день или менее; например, 6-570, 6-550, 6-500, 6-450, 6-400, 6-350, 6-300, 6-250, 6-200, 6-190, 6-180, 6-170, 6-160, 6-150, 6-140, 6-130, 6-120, 6-110, 6-100, 6-90, 6-80, 6-70, 6-60, 6-50, 6-40, 6-30, 6-20 или 6-10 мг/день).

В некоторых случаях, начальная доза в субтерапевтической схеме введения олапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 570 мг/день или менее (например, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 12 мг/день или менее; например, 6-570, 6-550, 6-500, 6-450, 6-400, 6-350, 6-300, 6-250, 6-200, 6-190, 6-180, 6-170, 6-160, 6-150, 6-140, 6-130, 6-120, 6-110, 6-100, 6-90, 6-80, 6-70, 6-60, 6-50, 6-40, 6-30, 6-20 или 6-10 мг/день). Первая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения олапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 570 мг/день или менее (например, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 12 мг/день или менее; например, 6-570, 6-550, 6-500, 6-450, 6-400, 6-350, 6-300, 6-250, 6-200, 6-190, 6-180, 6-170, 6-160, 6-150, 6-140, 6-130, 6-120, 6-110, 6-100, 6-90, 6-80, 6-70, 6-60, 6-50, 6-40, 6-30, 6-20 или 6-10 мг/день). Вторая сниженная доза в субтерапевтической схеме введения олапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 475 мг/день или менее (например, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 мг/день или менее; например, 5-475, 5-450, 5-400, 5-350, 5-300, 5-250, 5-200, 5-190, 5-180, 5-170, 5-160, 5-150, 5-140, 5-130, 5-120, 5-110, 5-100, 5-90, 5-80, 5-70, 5-60, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20 или 5-10 мг/день). Третья сниженная доза в субтерапевтической схеме введения олапарива или его фармацевтически приемлемой соли может составлять, например, 380 мг/день или менее (например, 350, 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 мг/день или менее; например, 4-475, 4-450, 4-400, 4-350, 4-300, 4-250, 4-200, 4-190, 4-180, 4-

170, 4-160, 4-150, 4-140, 4-130, 4-120, 4-110, 4-100, 4-90, 4-80, 4-70, 4-60, 4-50, 4-40, 4-30, 4-20 или 4-10 мг/день).

В способах по изобретению период времени, в течение которого пациенту вводят многократные дозы соединения по изобретению, может варьироваться. Например, в некоторых вариантах осуществления дозы соединений по изобретению вводят пациенту в течение периода времени, составляющего 1-7 дней; 1-12 недель; или 1-3 месяца. В других вариантах осуществления соединения вводят пациенту в течение периода времени, составляющего, например, 4-11 месяцев или 1-30 лет. В других вариантах осуществления соединения вводят пациенту при появлении симптомов. В любом из этих вариантов осуществления количество вводимого соединения может варьироваться в течение периода времени введения. Когда соединение вводят ежедневно, введение может происходить, например, 1, 2 или 3 раза в день.

Составы

Соединение, идентифицированное как способное лечить любое из состояний, описанных в данном документе, с использованием любого из описанных в данном документе способов, можно вводить пациентам или животным с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или эксципиентом в стандартной лекарственной форме. Химические соединения для применения в таких терапевтических целях могут быть получены и выделены любым стандартным способом, известным специалистам в области медицинской химии. Для получения подходящих составов или композиций для введения нуждающимся в этом субъектам определенного соединения можно использовать обычную фармацевтическую практику. Введение может начинаться до появления у пациента симптомов.

Примеры путей введения соединений (например, соединения по изобретению) или их фармацевтических композиций, используемых в настоящем изобретении, включают пероральное, подязычное, буккальное, чрескожное, внутрикожное, внутримышечное, парентеральное, внутривенное, внутриартериальное, внутричерепное, подкожное, интраорбитальное, внутрижелудочковое, интраспинальное, внутрибрюшинное, интраназальное, ингаляционное и местное введение. Соединения желательно вводить с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические составы соединений, описанных в данном документе, составленные для лечения описанных в данном документе расстройств, также являются частью настоящего изобретения. Пероральное введение является предпочтительным путем введения в способах по изобретению.

Составы для перорального введения

Фармацевтические композиции, предусмотриваемые настоящим изобретением, включают композиции, составленные для перорального введения («лекарственные формы для перорального применения»). Пероральные лекарственные формы могут иметь вид, например, таблеток, капсул, жидкого раствора или суспензии, порошка или жидкости или твердых кристаллов, которые содержат активный ингредиент(ы) в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Такие эксципиенты могут быть, например, инертными разбавителями или наполнителями (например, сахароза, сорбит, сахар, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмалы, включая картофельный крахмал, карбонат кальция, хлорид натрия, лактоза, фосфат кальция, сульфат кальция или фосфат натрия); гранулирующими и дезинтегрирующими агентами (например, производные целлюлозы, включая микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы, включая картофельный крахмал, кроскармеллоза натрия, альгинаты или альгиновая кислота); связующие агенты (например, сахароза, глюкоза, сорбит, аравийская камедь, альгиновая кислота,

альгинат натрия, желатин, крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, поливинилпирролидон или полиэтиленгликоль); и смазывающие агенты, скользящие вещества и антиадгезивы (например, стеарат магния, стеарат цинка, стеариновая кислота, диоксиды кремния, гидрогенизированные растительные масла или тальк). Другими фармацевтически приемлемыми

5
экспципиентами могут быть красящие вещества, вкусовые агенты, пластификаторы, увлажнители, буферные агенты и т. п.

Составы для перорального введения также могут быть представлены в виде жевательных таблеток, в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный компонент смешан с инертным твердым

10
разбавителем (например, картофельным крахмалом, лактозой, микрокристаллической целлюлозой, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином), или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный компонент смешан с водой или с масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Порошки, грануляты и пилюли могут быть приготовлены с использованием ингредиентов, указанных выше для таблеток и капсул, обычными способами с

15
использованием, например, смесителя, аппарата с псевдоожиженным слоем или оборудования для распылительной сушки.

Композиции с контролируемым высвобождением для перорального применения могут быть созданы для высвобождения активного лекарственного средства путем контроля растворения и/или диффузии активной лекарственной субстанции. Для обеспечения контролируемого высвобождения и

20
целевой концентрации в плазме в зависимости от времени можно использовать любую из ряда стратегий. В одном примере контролируемое высвобождение достигается соответствующим выбором различных параметров рецептуры и ингредиентов, включая, например, различные типы композиций с контролируемым высвобождением и покрытий. Примеры включают разовые или многодозовые композиции в таблетках или капсулах, масляные растворы, суспензии, эмульсии, микрокапсулы, микросферы, наночастицы, пластыри и

25
липосомы. В некоторых вариантах осуществления композиции включают биоразлагаемые, чувствительные к pH и/или температуре полимерные покрытия.

Высвобождение, контролируемое растворением или диффузией, может быть достигнуто с помощью соответствующего покрытия таблеток, капсул, пилюль или гранулятов составов соединений, или путем

30
включения соединения в соответствующую матрицу. Покрытие с контролируемым высвобождением может включать одно или несколько веществ для нанесения покрытий, упомянутых выше, и/или, например, шеллак, пчелиный воск, глицовакс (glycowax), касторовый воск, карнаубский воск, стеариловый спирт, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, пальмитостеарат глицерина, этилцеллюлозу, акриловые смолы, dl-полимолочную кислоту, ацетатбутират целлюлозы, поливинилхлорид, поливинилацетат, винилпирролидон, полиэтилен, полиметакрилат, метилметакрилат, 2-гидроксиметакрилат, метакрилатные

35
гидрогели, 1,3-бутиленгликоль, этиленгликольметакрилат и/или полиэтиленгликоли. В составе матрицы с контролируемым высвобождением материал матрицы может также включать, например, гидратированную метилцеллюлозу, карнаубский воск и стеариловый спирт, карбопол 934, силикон, глицерилтристеарат, метилакрилат-метилметакрилат, поливинилхлорид, полиэтилен и/или галогенированный фторуглерод.

Жидкие формы для перорального введения, в которые могут быть включены соединения и

40
композиции по настоящему изобретению, включают водные растворы, сиропы с подходящими вкусовыми веществами, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими

как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители.

Составы для парентерального введения

5 Соединения, описанные в данном документе, для применения в способах по настоящему изобретению, могут быть введены в виде фармацевтически приемлемого состава для парентерального введения (например, внутривенного или внутримышечного), как описано в данном документе. Фармацевтический состав можно также вводить парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно и т. п.) в дозированных формах или составах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители и адъюванты. В частности, составы, подходящие для парентерального введения, 10 включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, делающие состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Например, для приготовления 15 такой композиции соединения по изобретению могут быть растворены или суспендированы в парентерально приемлемом жидком носителе. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, относятся вода, вода, доведенная до подходящего рН добавлением соответствующего количества хлористоводородной кислоты, гидроксида натрия или подходящего буфера, 1,3-бутандиол, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Указанные водные составы могут также 20 содержать один или несколько консервантов, например, метил-, этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат. Дополнительную информацию о парентеральных составах можно найти, например, в Фармакопее США и Национальном формуляре (USP-NF), включенном в данный документ посредством ссылки.

Парентеральный состав может представлять собой любой из пяти основных типов препаратов, определенных в USP-NF как подходящие для парентерального введения:

- 25 (1) «Инъецируемый препарат»: жидкий препарат, представляющий собой лекарственное вещество (например, соединение по изобретению) или его раствор;
- (2) «Препарат для инъекций»: лекарственное вещество (например, соединение по изобретению) в виде сухого твердого вещества, которое будет объединено с подходящим стерильным носителем для парентерального введения в виде инъекции препарата;
- 30 (3) «Эмульсия инъецируемого препарата»: жидкий препарат лекарственного вещества (например, соединения по изобретению), растворенного или диспергированного в подходящей эмульсионной среде;
- (4) «Суспензия инъецируемого препарата»: жидкий препарат лекарственного вещества (например, соединения по изобретению), суспендированного в подходящей жидкой среде; и
- (5) «Препарат для инъекции в виде суспензии»: лекарственное вещество (например, соединение по 35 изобретению) в виде сухого твердого вещества, которое будет объединено с подходящим стерильным носителем для парентерального введения в виде суспензии препарата для инъекций.

Типичные составы для парентерального введения включают растворы соединения, приготовленные в воде, соответствующим образом смешанные с поверхностно-активным веществом, например, гидроксипропилцеллюлозой. Дисперсии могут быть также приготовлены в глицерине, жидких 40 полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях, со спиртом или без него, и в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты могут содержать консервант, например, для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов

описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 36 NF31), опубликованный в 2013 г.

Составы для парентерального введения могут, например, содержать эксципиенты, стерильную воду или физиологический раствор, полиалкиленгликоли, например, полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрогенизированные нафталины. Биосовместимый, биоразлагаемый лактидный полимер, сополимер лактида/гликолида или сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена могут использоваться для контроля высвобождения соединений. Другие потенциально полезные системы парентеральной доставки соединений включают частицы сополимера этилена и винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Препараты для ингаляций могут содержать эксципиенты, например, лактозу, или могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, простой полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, или могут представлять собой масляные растворы для введения в виде назальных капель или в виде геля.

Парентеральный состав может быть составлен для быстрого высвобождения или для замедленного/продолжительного высвобождения соединения. Примеры составов для парентерального высвобождения соединения включают: водные растворы, порошки для восстановления, растворы в сорастворителях, эмульсии масло/вода, суспензии, растворы на масляной основе, липосомы, микросферы и полимерные гели.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения. Они не должны каким-либо образом ограничивать изобретение.

ПРИМЕРЫ

Синергизм между ингибиторами ATR и ингибиторами PARP в условиях различных линий раковых клеток

Соединение 121 обладало сильным синергизмом с нирапарибом как в клетках 5637 *RNASEH2B*^{+/+}, так и в *RNASEH2B*^{-/-}. Важно отметить, что в клетках *RNASEH2B*^{-/-} максимальный синергизм был достигнут при приблизительно в три раза более низких концентрациях Соединения 121 и приблизительно в десять раз более низких концентрациях нирапариба, чем в клетках *RNASEH2B*^{+/+} (Фиг. 1А и 1В). В результате кажущаяся IC₅₀ нирапариба была сдвинута в присутствии соединения 121 с приблизительно 200-кратным увеличением от клеток *RNASEH2B*^{+/+} к клеткам *RNASEH2B*^{-/-} (Фиг. 2А и 2В). Наблюдаемый синергизм не ограничивается комбинацией соединения 121 и нирапариба, поскольку нирапариб в сочетании с другим ингибитором ATR, соединением 43, в аналогичной степени сенсibilизировал клетки с дефицитом *RNASEH2B* (Фиг. 3А и 3В). Аналогично, сильная сенсibilизация клеток с дефицитом *RNASEH2B* была достигнута путем комбинирования соединения 121 с талазопарибом (Фиг. 4А и 4В).

В дополнение к выбору сенсibilизированного генетического фона переносимость комбинированного лечения ингибитором ATR и ингибитором PARP можно улучшить за счет оптимизации схем дозирования (Fang et al., *Cancer Cell*, 35:851-867, 2019). Для управления комбинированным дозированием соединения 121 и нирапариба в опухолевых клетках, дефицитных по *RNASEH2B*, непрерывную 168-часовую совместную обработку клеток 5637 *RNASEH2B*^{+/+} и ^{-/-} обоими соединениями сравнивали с 48- или 72-часовой обработкой с последующим удалением соединений и выращиванием в среде без лекарственных препаратов (Фиг. 5А). Присутствие соединения 121 снижало кажущееся значение IC₅₀ нирапариба при непрерывном введении в течение 168 ч (Фиг. 5В). Не наблюдалось существенной

разницы в кажущихся значениях IC_{50} при сокращении курса лечения до 72 или 48 ч (Фиг. 5B), что позволяет предположить, что схема прерывистого введения соединения 121 в комбинации с нирапарибом с последующим периодом восстановления является эффективной в *RNASEH2B*-дефицитных клетках. В совокупности приведенные выше результаты убедительно свидетельствуют о том, что опухолевые клетки с определенными генетическими характеристиками, такие как клетки, лишенные *RNASEH2B*, можно обрабатывать уменьшенными дозами ингибиторов PARP и ATR в течение меньшего времени по сравнению со стандартными терапевтическими схемами, сохраняя при этом эффективность.

Оптимизированная схема введения применима к клеткам, несущим мутации не только в *RNASEH2B*, но и в дополнительных генах. Например, 48-часовая обработка комбинацией нирапариба и соединения 121 синергически сенсibilizировала (>300х) *ATM* CRISPR-нокаутный клон (*ATM*^{-/-}) клеточной линии карциномы поджелудочной железы MIPACA2 (Фиг. 6A и 6B). Кроме того, 48-часовая обработка комбинацией соединения 121 и либо нирапариба, либо талазопариба синергически сенсibilizировала изогенные клеточные линии, лишенные *CDK12* (Фиг. 7A и 7B) или *BRCA2* (Фиг. 8A и 8B).

В дополнение к опухолям, несущим вышеупомянутые генетические изменения, комбинация ингибиторов ATR (например, соединение 121) с ингибиторами PARP эффективна против опухолевых клеток, которые используют механизм альтернативного удлинения теломер (ALT). На Фиг. 9A и 9B показано, что панель из пяти ALT-положительных (ALT+) линий раковых клеток была в среднем более чувствительна к комбинации низких наномолярных доз соединения 121 и талазопариба, чем контрольная панель из ALT-отрицательных (ALT-) клеточных линий.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Различные модификации и варианты описанного изобретения будут очевидны специалистам в данной области без выхода за пределы объема и сущности настоящего изобретения. Хотя данное изобретение было описано в связи с конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что настоящее изобретение, как оно заявлено, не следует чрезмерно ограничивать такими конкретными вариантами осуществления. Действительно, различные модификации описанных способов реализации изобретения, которые очевидны для специалистов в данной области техники, должны рассматриваться как входящие в объем настоящего изобретения.

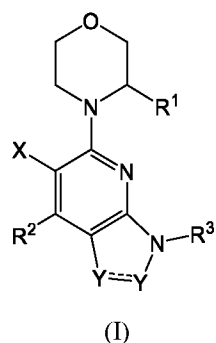
Другие варианты осуществления изложены в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR и терапевтически эффективного количества ингибитора PARP, причем указанный рак был предварительно идентифицирован как раковое заболевание с утратой функции ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или рак был предварительно идентифицирован как ALT+ раковое заболевание.
2. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR и терапевтически эффективного количества ингибитора PARP, причем указанный рак характеризуется утратой функции ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или указанный рак представляет собой ALT+ раковое заболевание.
3. Способ лечения рака у субъекта, включающий:
 - (i) идентификацию рака как имеющего утраченную функцию ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или как ALT+ ракового заболевания; и
 - (ii) введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ATR и терапевтически эффективного количества ингибитора PARP.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор ATR вводят перед ингибитором PARP.
5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор ATR вводят после ингибитора PARP.
6. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор ATR вводят совместно с ингибитором PARP.
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой субтерапевтическую схему введения ингибитора ATR.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой субтерапевтическую схему введения ингибитора PARP.
9. Способ по п. 7 или 8, отличающийся тем, что субтерапевтическая схема введения включает начальную дозу, которая по меньшей мере на 50% меньше самой низкой стандартной начальной дозы, используемой для монотерапии.
10. Способ по любому из пп. 7-9, отличающийся тем, что субтерапевтическая схема введения включает поддерживающую дозу, которая по меньшей мере на 50% меньше самой низкой стандартной поддерживающей дозы, используемой для монотерапии.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что поддерживающая доза включает первую уменьшенную дозу.
12. Способ по п. 10 или 11, отличающийся тем, что поддерживающая доза включает вторую уменьшенную дозу.
13. Способ по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что поддерживающая доза включает третью уменьшенную дозу.
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что путь введения представляет собой пероральное введение.
15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что ингибитор ATR вводят 1 день в неделю, 2 дня в неделю или 3 дня в неделю.
16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что ингибитор PARP вводят ежедневно.
17. Способ индуцирования клеточной гибели у аберрантных раковых клеток с утратой функции ATM, BRCA2, РНКазы H2A, РНКазы H2B, CDK12 или их комбинации, или у ALT+ раковых клеток, включающий приведение клеток в контакт с эффективным количеством ингибитора ATR и эффективным количеством ингибитора PARP, причем указанные эффективные количества достаточны для индуцирования клеточной гибели у аберрантных раковых клеток.
18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что утрата функции представляет собой утрату функции ATM.
19. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что утрата функции представляет собой утрату функции РНКазы H2A.
20. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что утрата функции представляет собой утрату функции РНКазы H2B.
21. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что утрата функции представляет собой утрату функции CDK12.
22. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что утрата функции представляет собой утрату функции BRCA2.
23. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что рак представляет собой ALT+ раковое заболевание.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что ингибитор ATR представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

===== представляет собой двойную связь, и каждый Y независимо обозначает N или CR⁴; или
 ===== представляет собой одинарную связь, и каждый Y независимо обозначает NR^Y, карбонил или C(R^Y)₂; при этом каждый R^Y независимо обозначает H или необязательно замещенный C₁₋₆-алкил;

R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆-алкил или H;

R² представляет собой необязательно замещенный C₂₋₉-гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉-гетероцикл-С₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил-С₁₋₆-алкил, галоген, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или -Q-R^{5B};

R³ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил или необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил-С₁₋₆-алкил;

каждый R⁴ независимо обозначает водород, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₂₋₆-алкенил или необязательно замещенный C₂₋₆-алкинил;

каждый R⁵ независимо обозначает водород, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил-С₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил или -SO₂R^{5A}; или оба R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉-гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо обозначает необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил;

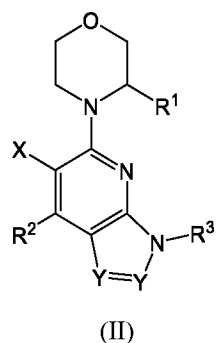
R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или необязательно замещенный алкокси;

каждый R⁶ независимо обозначает водород, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₂₋₆-алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил-С₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил или необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил; или оба R⁶, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉-гетероцикла;

Q представляет собой необязательно замещенный C₂₋₉-гетероциклен, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкилен, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарилен или необязательно замещенный C₆₋₁₀-арилен; и

X представляет собой водород или галоген.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что ингибитор ATR представляет собой соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где

каждый Y независимо обозначает N или CR⁴;

R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆-алкил или H;

R² представляет собой необязательно замещенный C₂₋₉-гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил, необязательно замещенный C₂₋₉-гетероцикл-С₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил-С₁₋₆-алкил, галоген, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или -Q-R^{5B};

R³ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил или необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил-С₁₋₆-алкил;

каждый R⁴ независимо обозначает водород, галоген, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₂₋₆-алкенил или необязательно замещенный C₂₋₆-алкинил;

каждый R⁵ независимо обозначает водород, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил-С₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил или -SO₂R^{5A}; или оба R⁵ вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉-гетероцикла;

каждый R^{5A} независимо обозначает необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил;

R^{5B} представляет собой гидроксил, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил, -N(R⁵)₂, -CON(R⁶)₂, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂R^{5A} или необязательно замещенный алкокси;

каждый R⁶ независимо обозначает водород, необязательно замещенный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₂₋₆-алкоксиалкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил-С₁₋₆-алкил, необязательно замещенный C₆₋₁₀-арил, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкил или необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарил; или оба R⁶, вместе с атомом, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного C₂₋₉-гетероцикла;

Q представляет собой необязательно замещенный C₂₋₉-гетероциклен, необязательно замещенный C₃₋₈-циклоалкилен, необязательно замещенный C₁₋₉-гетероарилен или необязательно замещенный C₆₋₁₀-арилен; и

X представляет собой водород или галоген.

26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что ингибитор ATR выбирают из группы, состоящей из соединений 43, 57, 62, 87, 93, 94, 95, 99, 100, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 135, 147, 148 и их фармацевтически приемлемых солей.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ингибитор ATR представляет собой соединение 43 или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ингибитор ATR представляет собой соединение 121 или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ингибитор ATR представляет собой соединение 122 или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой талазопариб или его фармацевтически приемлемую соль.

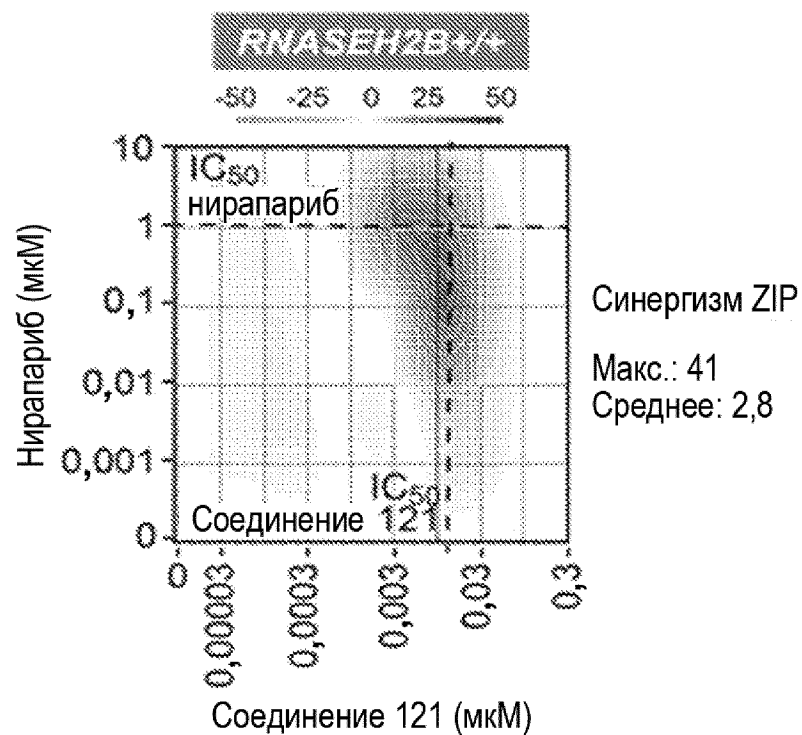
31. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой нирапариб или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой рукапариб или его фармацевтически приемлемую соль.

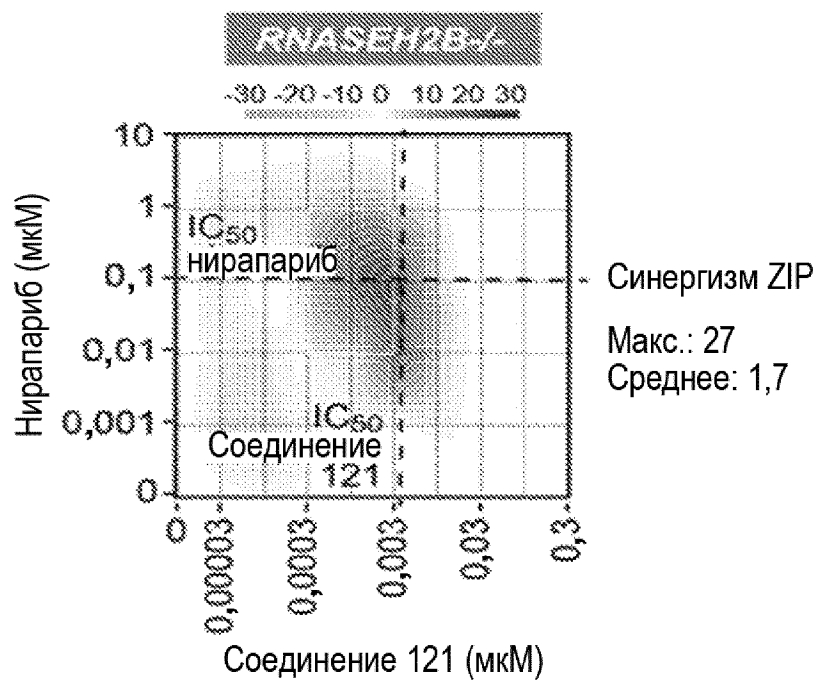
33. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой олапариб или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Способ по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что рак представляет собой почечноклеточный рак, новообразования зрелых В-клеток, рак эндометрия, рак яичников, рак фаллопиевой трубы, первичный перитонеальный рак, колоректальный рак, рак кожи, рак тонкой кишки, немелкоклеточный рак легкого, меланому, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, мезотелиому, глиому, рак предстательной железы, рак молочной железы или рак пищевода и желудка.

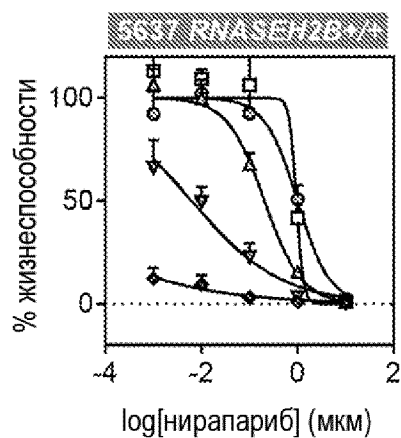
Фиг. 1А



Фиг. 1В

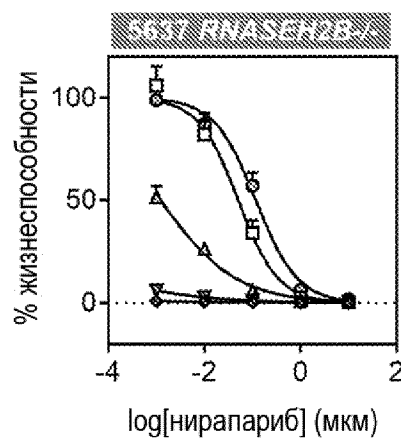


Фиг. 2А



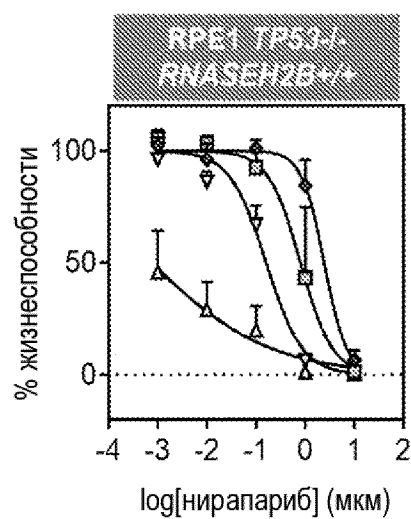
Соединение 121 (ATRi)	Нирапариб
$IC_{50} = 0,012 \text{ мкМ}$	$IC_{50} \text{ (мкМ)}$
◇ ДМСО	0,993
□ 0,0012 мкМ	0,946
△ 0,0037 мкМ	0,205
▽ 0,011 мкМ	0,006
◆ 0,033 мкМ	н.д.

Фиг. 2В



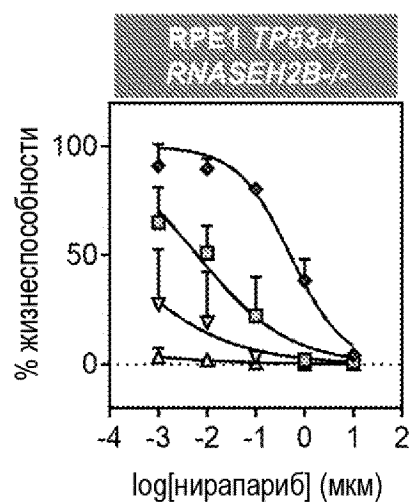
Соединение 121 (ATRi)	Нирапариб	Кратность сдвига IC_{50} от ДТ
$IC_{50} = 0,003 \text{ мкМ}$	$IC_{50} \text{ (мкМ)}$	
◇ ДМСО	0,117	~8x
□ 0,0012 мкМ	0,050	~19x
△ 0,0037 мкМ	0,001	~200x
▽ 0,011 мкМ	н.д.	
◆ 0,033 мкМ	н.д.	

Фиг. 3А



Соединение 43 (ATRi)	Нирапариб
$IC_{50} = 0,117 \text{ мкМ}$	$IC_{50} \text{ (мкМ)}$
◆ ДМСО	2,439
■ 0,01 мкМ	0,832
▼ 0,03 мкМ	0,161
▲ 0,1 мкМ	0,001

Фиг. 3В



Соединение 43 (ATRi)	Нирапариб
$IC_{50} = 0,023 \text{ мкМ}$	$IC_{50} \text{ (мкМ)}$
◆ ДМСО	0,513
■ 0,01 мкМ	0,006
▼ 0,03 мкМ	<0,001
▲ 0,1 мкМ	н.д.

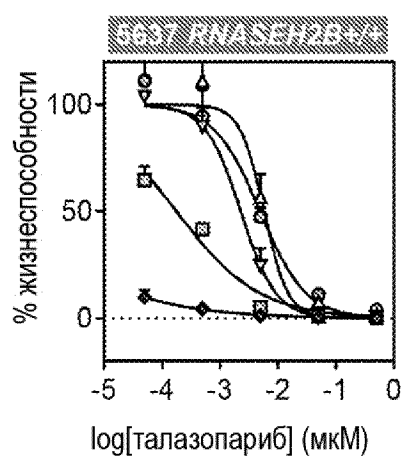
Кратность
сдвига
 IC_{50} от ДТ

~5x

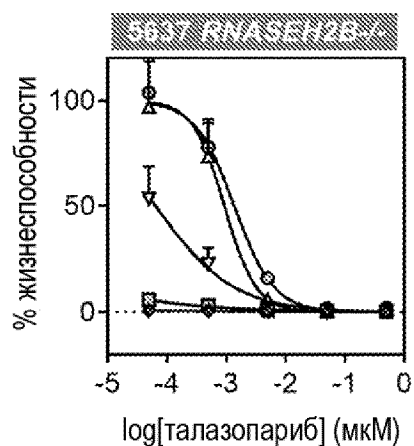
~140x

>200x

Фиг. 4А



Фиг. 4В



Соединение 121 (ATRi)
 $IC_{50} = 0,012 \text{ мкМ}$

- ДМСО
- △ 0,0012 мкМ
- ▽ 0,0037 мкМ
- 0,011 мкМ
- ◆ 0,033 мкМ

Талазопариб
 IC_{50} (мкМ)

- 0,005
- 0,006
- 0,002
- 0,0002
- н.д.

Соединение 121 (ATRi)
 $IC_{50} = 0,003 \text{ мкМ}$

- ДМСО
- △ 0,0012 мкМ
- ▽ 0,0037 мкМ
- 0,011 мкМ
- ◆ 0,033 μМ

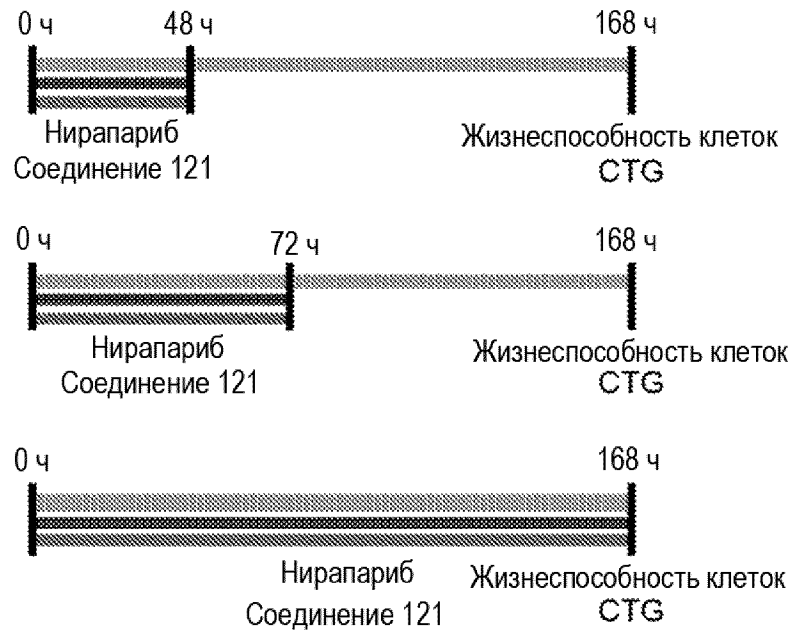
Талазопариб
 IC_{50} (мкМ)

- 0,001
- 0,001
- 0,00006
- н.д.
- н.д.

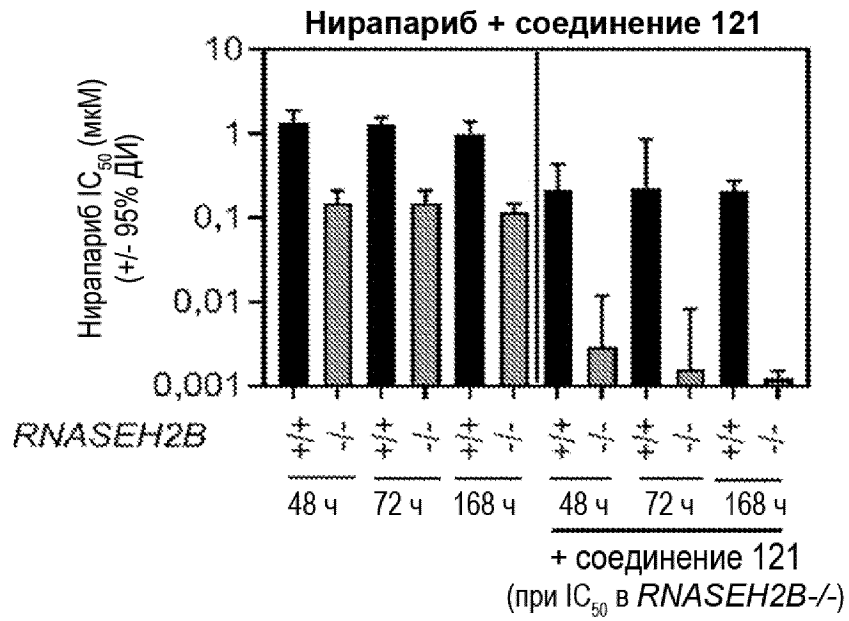
**Кратность
сдвига
 IC_{50} от ДТ**

- ~5x
- ~5x
- ~30x

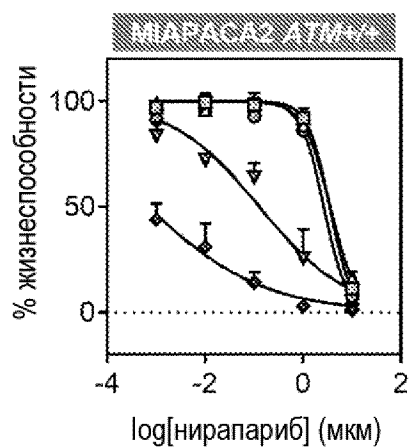
Фиг. 5А



Фиг. 5В

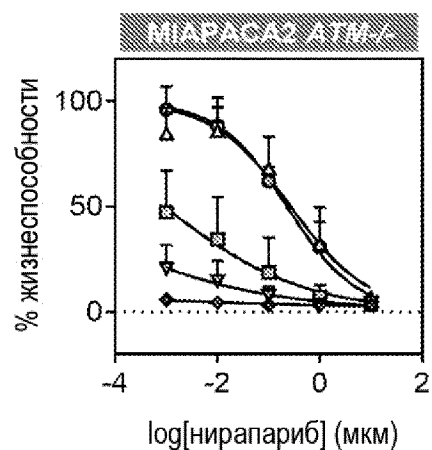


Фиг. 6А



Соединение 121 (ATRi)	Инирапариб
$IC_{50} = 0,107 \text{ мкМ}$	$IC_{50} \text{ (мкМ)}$
—○— ДМСО	2,6
—△— 0,003 мкМ	3,6
—□— 0,01 мкМ	3,5
—▽— 0,03 мкМ	0,128
—◆— 0,1 мкМ	<0,0006

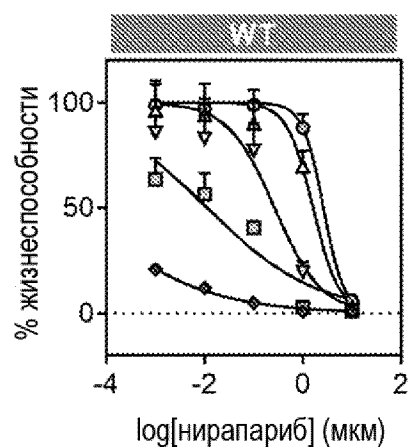
Фиг. 6В



Соединение 121 (ATRi)	Инирапариб
$IC_{50} = 0,011 \text{ мкМ}$	$IC_{50} \text{ (мкМ)}$
—○— ДМСО	0,228
—△— 0,003 мкМ	0,270
—□— 0,01 мкМ	0,0009
—▽— 0,03 мкМ	Н.Д.
—◆— 0,1 мкМ	Н.Д.

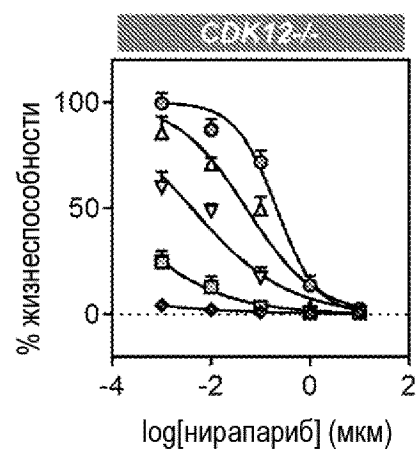
Кратность
сдвига
 IC_{50} от ДТ
~11x
~13x
~380x

Фиг. 7А



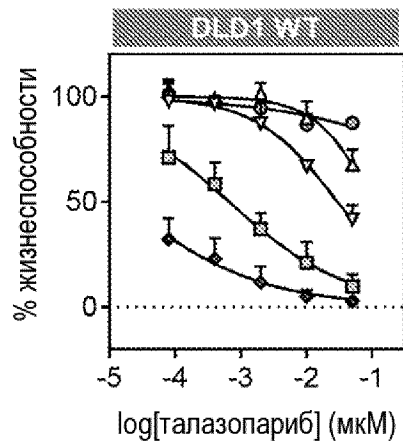
Соединение 121 (ATRi) $IC_{50} = 0,010$ мкМ	Нирапариб IC_{50} (мкМ)
○ ДМСО	2,6
△ 0,0012 мкМ	1,6
▽ 0,0037 мкМ	0,277
□ 0,011 мкМ	0,011
◇ 0,033 мкМ	Н.Д.

Фиг. 7В



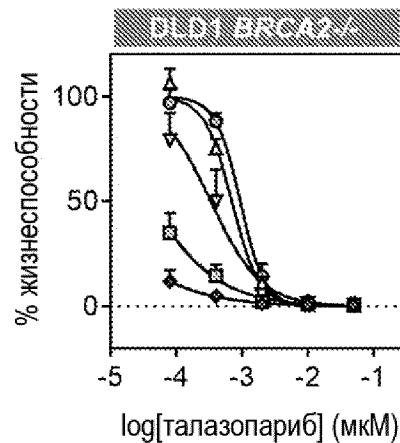
Соединение 121 (ATRi) $IC_{50} = 0,006$ мкМ	Нирапариб IC_{50} (мкМ)	Кратность сдвига IC_{50} от ДТ
○ ДМСО	0,212	~12x
△ 0,0012 мкМ	0,052	~30x
▽ 0,0037 мкМ	0,004	~70x
□ 0,011 мкМ	~0,00007	~160x
◇ 0,033 мкМ	Н.Д.	

Фиг. 8А



Соединение 121 (ATRi)	Талазопариб
$IC_{50} = 0,061 \text{ мкМ}$	$IC_{50} \text{ (мкМ)}$
◇ ДМСО	>0,1
△ 0,0037 мкМ	~0,1
▽ 0,011 мкМ	0,03
▣ 0,033 мкМ	0,0007
◆ 0,1 мкМ	~0,00001

Фиг. 8В



Соединение 121 (ATRi)	Талазопариб
$IC_{50} = 0,036 \text{ мкМ}$	$IC_{50} \text{ (мкМ)}$
◇ ДМСО	0,0009
△ 0,0037 мкМ	0,0007
▽ 0,011 мкМ	0,0003
▣ 0,033 мкМ	~0,00004
◆ 0,1 мкМ	н.д.

Кратность
сдвига
 IC_{50} от ДТ

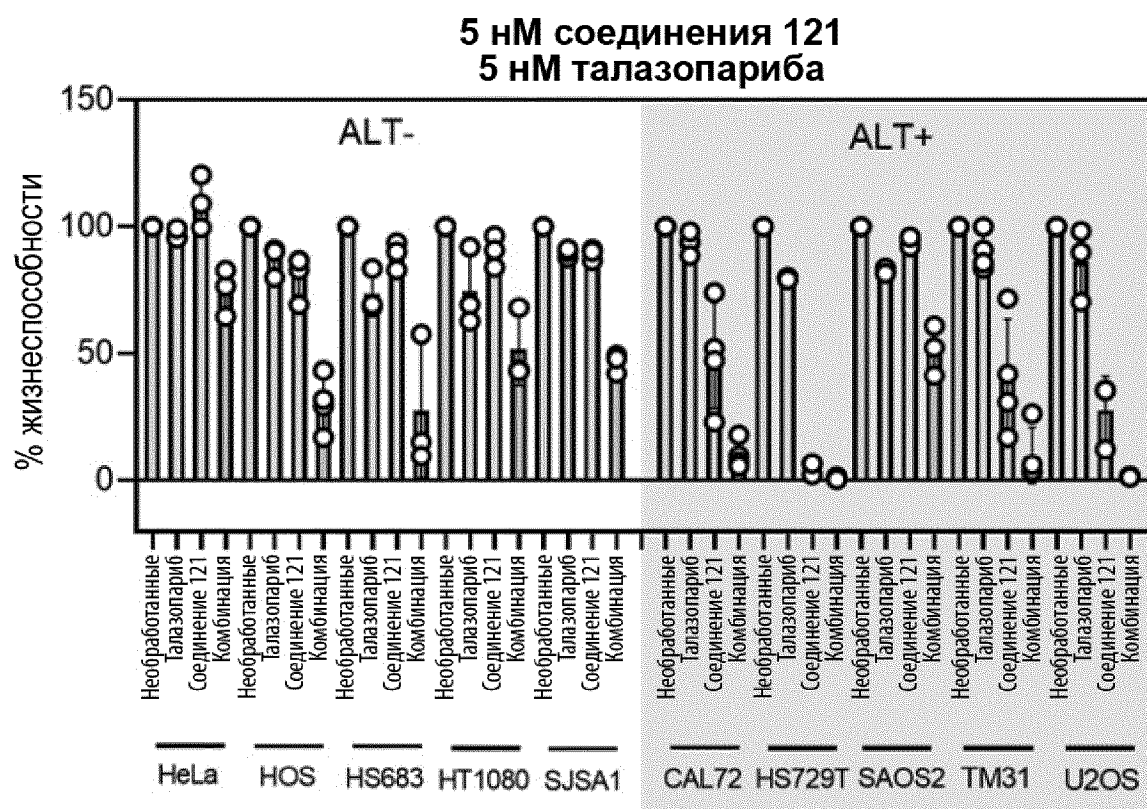
>100x

>100x

100x

~18x

Фиг. 9А



Фиг. 9В

