

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291907** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.11.02

(22) Дата подачи заявки
2021.01.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/53* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ АНР И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/959,246; 63/128,465**

(32) **2020.01.10; 2020.12.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/012571**

(87) **WO 2021/142180 2021.07.15**

(71) Заявитель:
ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Санчес-Мартин Марта, Ван Лэй,
Чжан Сяоянь Мишель (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к способам отбора пациента со злокачественным новообразованием, который является ядерно-положительным по АНР, и способам лечения злокачественного новообразования, включающим отбор пациента со злокачественным новообразованием, который является ядерно-положительными по АНР, и введение указанному пациенту ингибитора АНР.

202291907
A1

202291907

A1

ИНГИБИТОРЫ АНР И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данной заявке испрашивается приоритет согласно § 119(е) раздела 35 Свода законов США по предварительной заявке на патент США № 62/959246, поданной 10 января 2020 г.; и предварительной заявке на патент США № 63/128465, поданной 21 декабря 2020 г., содержание каждой из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к применению ингибиторов АНР для лечения пациентов со злокачественным новообразованием, которые являются ядерно-положительными по АНР.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Арилуглеводородный рецептор (АНР) представляет собой активируемый лигандом фактор ядерной транскрипции, который при связывании с лигандом перемещается из цитоплазмы в ядро и образует гетеродимер с ядерным транслокатором арилуглеводородного рецептора (ARNT) (Stevens, 2009). Комплекс АНР-ARNT связывается с генами, содержащими диоксин-чувствительные элементы (DRE), чтобы активировать транскрипцию. Многие гены регулируются АНР; наиболее хорошо задокументированные гены включают гены цитохрома P450 (CYP), CYP1B1 и CYP1A1 (Murray, 2014).

[0004] Множественные эндогенные и экзогенные лиганды способны связываться с АНР и активировать их (Shinde and McGaha, 2018; Rothhammer, 2019). Одним из эндогенных лигандов для АНР является кинуренин, который вырабатывается индоламин-2,3-диоксигеназой 1 (IDO1) и триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO2) из предшественника триптофана. Многие злокачественные новообразования сверхэкспрессируют IDO1 и/или TDO2, что приводит к высоким уровням кинуренина. Активация АНР кинуренином или другими лигандами изменяет экспрессию нескольких иммуномодулирующих генов, что приводит к иммуносупрессии как врожденной, так и адаптивной иммунной системы (Opitz, 2011). Активация АНР приводит к дифференцировке наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Treg), а не в эффекторные Т-клетки (Funatake, 2005; Quintana 2008). Недавно было показано, что активированный АНР активирует белок 1 программируемой гибели клеток (PD-1) на CD8+ Т-клетках, чтобы снизить их цитотоксическую активность (Liu, 2018). В миелоидных клетках активация АНР приводит к толерогенному фенотипу дендритных клеток (Vogel, 2013). Кроме того, активация АНР стимулирует экспрессию KLF4, которая супрессирует NF-κB в опухолевых макрофагах и способствует экспрессии CD39, которая блокирует функцию CD8+ Т-клеток (Takenaka, 2019).

[0005] Опосредованная АНР иммунная супрессия играет роль в развитии злокачественного новообразования, поскольку его активность препятствует распознаванию иммунными клетками растущих опухолей и атаке на них (Murray, 2014; Xue, 2018; Takenaka, 2019).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Как описано в данном документе, изобретатели обнаружили, что ядерная локализация АНР и/или амплификация гена АНР указывают на реакцию пациента на лечение ингибитором АНР или антагонистом АНР. Неожиданно было обнаружено, что процент ядерно-положительных по АНР пациентов значительно различается для разных типов злокачественных новообразований. Например, было установлено, что

существует более высокий процент пациентов с раком мочевого пузыря, которые являются ядерно-положительными по AHR, чем с другими типами злокачественного новообразования. Некоторые ингибиторы AHR, такие как (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (соединение А) может блокировать транслокацию AHR из цитоплазмы в ядро в присутствии лиганда и может блокировать нисходящий сигналинг в моделях опухолей *in vivo*. Соответственно, для определенных типов злокачественных новообразований (таких как, например, рак мочевого пузыря) определение ядерной положительности по AHR и/или амплификацию гена AHR можно использовать для определения или прогнозирования эффективности лечения с использованием антагонистов AHR, а также для целей отбора пациентов.

[0007] Соответственно, в данном документе представлены способы определения или прогнозирования эффективности лечения с использованием антагонистов AHR и/или отбора пациента для назначения или проведения лечения, включающего антагонист AHR, такой как соединение А. Такие способы включают, в частности, способы идентификации пациентов, имеющих ядерную положительность по AHR и/или амплификацию гена AHR, и способы лечения пациентов, имеющих ядерную положительность по AHR и/или амплификацию гена AHR, с использованием антагонистов AHR, таких как соединение А.

[0008] В данном документе предложены способы идентификации пациентов со злокачественным новообразованием, которые являются ядерно-положительными по AHR, и применения ингибитора AHR для лечения пациентов со злокачественным новообразованием, которые являются ядерно-положительными по AHR.

[0009] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ идентификации или отбора пациента со злокачественным новообразованием, который является ядерно-положительным по AHR, включающий иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание опухолевой ткани пациента и отбор пациента, который имеет положительное окрашивание ядер на AHR.

[0010] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования, включающему отбор пациента, который является ядерно-положительным по AHR, и введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора AHR.

[0011] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, включающему отбор пациента, который является ядерно-положительным по AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе, и введение в пациенту терапевтически эффективное количество антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение того, является ли образец опухоли от пациента ядерно-положительным по AHR, например, с использованием метода ИГХ окрашивания, как описано в данном документе.

[0012] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, включающему отбор пациента, у которого имеется амплификация гена AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе, и введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение наличия в образце опухоли пациента амплификации гена AHR, например, с использованием любого из способов, описанных в данном документе, например, NGS, RNAscope или FISH.

[0013] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, который является ядерно-положительным по АНР, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста АНР, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как ядерно-положительный по АНР, например, с использованием способа, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение того, является ли образец опухоли от пациента ядерно-положительным по АНР, например, с использованием метода ИГХ окрашивания, как описано в данном документе.

[0014] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, у которого имеется амплификация гена АНР, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста АНР, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как имеющий амплификацию гена АНР, например, с использованием способа, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение наличия в образце опухоли пациента амплификации гена АНР, например, с использованием любого из способов, описанных в данном документе, например, NGS, RNAscope или FISH.

[0015] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование выбрано из описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АНР выбран из ингибиторов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления этих способов антагонист АНР представляет собой соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления этих способов антагонист АНР представляет собой метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения **A** представляет собой соединение **B** или соединение **C**.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0016] На Фиг. 1 показана оценка СТА рака мочевого пузыря по ядерному окрашиванию на АНР с любой интенсивностью (A) и с объединенной интенсивностью 2+3+ (B).

[0017] На Фиг. 2 показана оценка СТА ТМА меланомы (811) по ядерному окрашиванию на АНР с любой интенсивностью (A) и с объединенной интенсивностью 2+ 3+ (B).

[0018] На Фиг. 3 показана оценка СТА ТМА меланомы (804b) по ядерному окрашиванию на АНР с любой интенсивностью (A) и с объединенной интенсивностью 2+3+ (B).

[0019] На Фиг. 4 показана оценка СТА рака яичника по ядерному окрашиванию на АНР с любой интенсивностью (A) и с объединенной интенсивностью 2+3+ (B).

[0020] На Фиг. 5 показана оценка СТА ПРГШ по ядерному окрашиванию на АНР с любой интенсивностью (A) и с объединенной интенсивностью 2+3+ (B).

[0021] На Фиг. 6 показаны баллы по гистохимическому индексу H-Score для рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ. Линии представляют средние значения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления изобретения

[0022] Как описано в данном документе, было обнаружено, что ядерная локализация AHR и/или амплификация гена AHR могут использоваться в качестве прогностического биомаркера для идентификации и отбора пациентов со злокачественным новообразованием, которые могут получить клиническую пользу или реагируют на лечение ингибитором AHR, таким как (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (соединение А).

[0023] Было обнаружено, что ингибитор AHR (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (соединение А) эффективно блокирует транслокацию AHR из цитоплазмы в ядро в присутствии лиганда и нисходящий сигналинг в моделях опухолей *in vivo*. Соединение А представляет собой новый синтетический низкомолекулярный ингибитор, предназначенный для нацеливания и селективного ингибирования AHR, и разрабатывается в качестве перорально вводимого терапевтического средства. Было обнаружено, что существует несколько типов опухолей, которые имеют высокие уровни сигналинга AHR, что определяется сигнатурой генов AHR. Высокий уровень активации AHR, вызванный повышенным уровнем кинуренина и других лигандов, а также его роль в создании иммуносупрессивного микроокружения опухоли (ТМЕ), делают AHR привлекательной терапевтической мишенью при многих типах злокачественных новообразованиях.

[0024] Соединение А сильно ингибирует активность AHR в клеточных линиях человека и грызунов (полумаксимальная ингибирующая концентрация ~35-150 нМ [IC50]) и является высокоселективным в отношении AHR по сравнению с другими рецепторами, транспортерами и киназами. В анализах человеческих Т-клеток соединение А индуцирует состояние активированных Т-клеток. Соединение А ингибирует экспрессию генов CYP1A1 и интерлейкина (IL)-22 и приводит к увеличению провоспалительных цитокинов, таких как IL-2 и IL-9.

[0025] Доклиническая безопасность соединения А была оценена в серии фармакологических, однократных и многократных токсикологических исследований на грызунах и отличных от грызунов видов, включая 28-дневные исследования на крысах и обезьянах в соответствии с надлежащей лабораторной практикой (GLP). Заслуживающие внимания результаты этих исследований, потенциально имеющие отношение к людям, включали: рвоту, жидкий стул, обезвоживание, потерю массы тела, язвы нежелудочной части желудка и отек (крысы), дегенерацию семенных канальцев и дебрис в просвете придатка яичка (крысы), до 11% удлинение QTc (обезьяны) и снижение массы тимуса и количества кортикальных лимфоцитов (обезьяны). Все изменения разрешались или проходили через 2 недели после прекращения дозирования, за исключением изменений в яичках у крыс. Доклиническая оценка безопасности, полученная в результате этих исследований, подтверждает клиническую оценку соединения А у человека. Дозы 200 мг, 400 мг, 800 мг и 1200 мг один раз в день (один раз каждый день) соединения А тестировали с участием людей без серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в качестве монотерапии.

[0026] Также было обнаружено, что иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание может идентифицировать пациентов со злокачественным новообразованием, которые являются ядерно-положительными по AHR. Различные опухолевые ткани были проанализированы с использованием иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания. См., например, данные ИГХ окрашивания рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), как описано в данном документе. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, ядерно-положительные по AHR пациенты со злокачественным новообразованием с большей вероятностью получают пользу от лечения ингибитором AHR.

[0027] Неожиданно было обнаружено, что процент ядерно-положительных по AHR пациентов

значительно различается для разных типов злокачественных новообразований. Например, основываясь на ИГХ окрашивании процент пациентов с раком мочевого пузыря, которые являются ядерно-положительными по AHR, выше, чем для других типов злокачественных новообразований. Соответственно, для некоторых типов злокачественных новообразований (например, рака мочевого пузыря) предварительный отбор ядерно-положительных по AHR пациентов может значительно повысить эффективность лечения ингибитором AHR.

[0028] Соответственно, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, включающему отбор пациента, который является ядерно-положительным по AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе, и введение в пациенту терапевтически эффективное количество антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение того, является ли образец опухоли от пациента ядерно-положительным по AHR, например, с использованием метода ИГХ окрашивания, как описано в данном документе.

[0029] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, включающему отбор пациента, у которого имеется амплификация гена AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе, и введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение наличия в образце опухоли пациента амплификации гена AHR, например, с использованием любого из способов, описанных в данном документе, например, NGS, RNAscore или FISH.

[0030] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного расстройства, такого как злокачественное новообразование, у пациента, который является ядерно-положительным по AHR, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как ядерно-положительный по AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение того, является ли образец опухоли от пациента ядерно-положительным по AHR, например, с использованием метода ИГХ окрашивания, как описано в данном документе.

[0031] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, у которого имеется амплификация гена AHR, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как имеющий амплификацию гена AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение наличия в образце опухоли пациента амплификации гена AHR, например, с использованием любого из способов, описанных в данном документе, например, NGS, RNAscore или FISH.

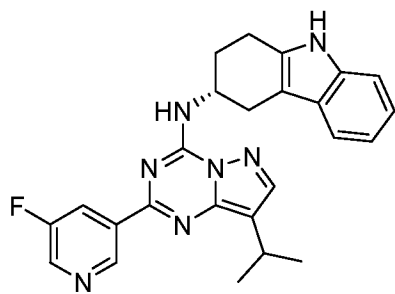
[0032] Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ИГХ окрашивания опухолевой ткани пациента, включающему окрашивание среза опухолевой ткани с использованием моноклонального антитела к AHR. В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу идентификации или отбора пациента со злокачественным новообразованием, включающему применение ИГХ окрашивания, как описано в данном документе. В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к

способу лечения злокачественного новообразования, включающему отбор пациента со злокачественным новообразованием с использованием ИГХ окрашивания, как описано в данном документе, и введение терапевтически эффективного количества ингибитора AHR, как описано в данном документе.

2. Определения

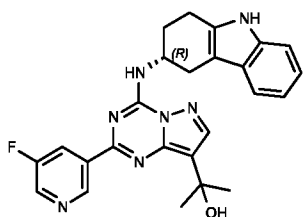
[0033] Используемый в данном документе термин «ингибитор AHR» относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру, которое ингибирует активность AHR в биологическом образце или у пациента. Ингибитор AHR, также называемый в данном документе антагонистом AHR, может связывать, но не активировать полипептид AHR или полинуклеотид, кодирующий AHR, и связывание нарушает взаимодействие, вытесняет агонист AHR и/или ингибирует функцию агониста AHR. Ингибитор AHR или антагонист AHR может включать небольшие молекулы (органические или неорганические), белки, такие как антагонистические антитела к AHR, нуклеиновые кислоты, аминокислоты, пептиды, углеводы или любое другое соединение или композицию, которая снижает активность AHR, либо за счет уменьшения количества AHR, присутствующего в клетке, либо за счет снижения связывающей или сигнальной активности или биологической активности AHR, например, путем блокирования транслокации AHR из цитоплазмы в ядро в присутствии лиганда и/или блокирования активности нисходящего сигналинга. Различные антагонисты AHR были описаны ранее, например, в WO2017202816A1, WO2018085348A1, WO2018195397, WO2019101642A1, WO2019101643A1, WO2019101641A1, WO2019101647A1, WO2019036657A1, US10570138B2, US10689388B1, US10696650B2, WO2020051207A2, WO2020081636A1, и WO2020081840A1, содержание каждого из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки, а другие описаны в данном документе.

[0034] Используемый в данном документе термин «соединение А» относится к ингибитору AHR, (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амину формулы:

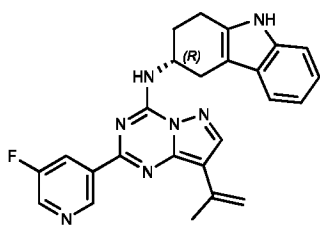


. В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемая соль являются аморфными. В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

[0035] Используемый в данном документе термин «метаболит соединения А» относится к промежуточному или конечному продукту соединения А в результате метаболизма. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения А представляет собой соединение формулы:



(соединение В), или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения А представляет собой соединение формулы:



(Соединение С) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0036] Используемый в данном документе термин «его пролекарство» относится к соединению, которое в результате метаболизма дает указанное(-ые) соединение(-я). В некоторых вариантах осуществления пролекарство метаболита соединения А представляет собой соединение, которое в результате метаболизма дает метаболит соединения А. В некоторых вариантах осуществления пролекарство метаболита соединения А представляет собой соединение, которое в результате метаболизма дает соединение В или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления пролекарство метаболита соединения А представляет собой соединение, которое в результате метаболизма дает соединение С или его фармацевтически приемлемую соль.

[0037] В контексте данного документа «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без проявления излишней токсичности, раздражения, аллергических реакций и тому подобного и соответствуют рациональному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge *et al.* подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, включенной в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, полусульфат, гептаноат, гексаноат, гидроидид, 2-гидрокси-этансульфонат, 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, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и тому подобное.

[0038] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и соли $N^+(C_{1-4}\text{алкила})_4$. Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это уместно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0039] Если не указано иное, структуры, описанные в данном документе, также включают все

изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, изомеры двойной связи Z и E и конформационные изомеры Z и E. Следовательно, одиночные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси представленных соединений входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно изобретению входят в объем изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, описанные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, включая замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем данного изобретения. Такие соединения являются пригодными, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в методах биологического анализа или в качестве терапевтических агентов в соответствии с данным изобретением.

[0040] Используемые в данном документе термины «около» или «приблизительно» имеют значение в пределах 20% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «около» относится к значениям в пределах 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, или 1% от заданного значения.

[0041] Используемые в данном документе термины «увеличивает», «повышает» или «усиливает» используются взаимозаменяемо и охватывают любое измеримое увеличение биологической функции и/или биологической активности, и/или концентрации, и/или количества, например, увеличение ядерной положительности по AHR. Например, увеличение может быть на по меньшей мере около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99%, около 100%, в около 2 раза, около 3 раза, около 4 раза, около 5 раз, около 6 раз, около 7 раз, около 8 раз, около 9 раз, около 10 раз, около 20 раз, около 25 раз, около 50 раз, около 100 раз или выше по сравнению с контрольным или исходным уровнем функции, активности или концентрации.

[0042] Используемые в данном документе термины «повышенная концентрация» или «повышенные уровни» или «повышенные количества» субстанции (например, ядерного AHR) в образце, таком как биоптат опухоли, относятся к увеличению количества субстанции на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99%, около 100%, в около 2 раза, около 3 раза, около 4 раза, около 5 раз, около 6 раз, около 7 раз, около 8 раз, около 9 раз, около 10 раз, около 20 раз, около 25 раз, около 50 раз, около 100 раз или выше по отношению к количеству субстанции в контрольном образце или контрольных образцах, таких как индивид или группа индивидов, не имеющих заболевание или нарушение (например, злокачественное новообразование), или внутренним контролем, определяемого методами, известными в данной области техники. У субъекта также может быть определено наличие «повышенной концентрации» или «повышенного количества» субстанции, если концентрация субстанции увеличивается на одно стандартное отклонение, два стандартных отклонения, три стандартных отклонения, четыре стандартных отклонения, пять стандартных отклонений, или более относительно среднего (средн.) или медианного количества субстанции в контрольной группе образцов или исходной группе образцов или ретроспективном анализе образцов пациентов. Как это практикуется в данной области техники, такие контрольные или исходные уровни могут быть определены заранее или измерены до измерения в образце, или могут быть получены из базы данных таких контрольных образцов. Другими

словами, контрольный образец и образец от субъекта не обязательно тестировать одновременно. Аналогично, «сниженная концентрация», «сниженные концентрации», «сниженные количества», «сниженные уровни» или «пониженные уровни» относятся к уменьшению концентрации или снижению уровня на по меньшей мере около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или 100% в образце по отношению к контролю.

[0043] Используемый в данном документе термин «нуждающийся в профилактике», «нуждающийся в лечении» или «нуждающийся в этом» субъект относится к субъекту, кто по мнению соответствующего практикующего врача (например, врача, медсестры или практикующей медсестры в случае людей, ветеринара в случае отличных от человека млекопитающих) получит разумную пользу от данного лечения или терапии.

[0044] Используемые в данном документе термины «лечение» и «лечить» относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или ингибированию развития заболевания или нарушения или одного или более их симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или более симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение можно применять в отношении пациента с предрасположенностью к манифестации симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или замедления их рецидива.

[0045] Используемый в данном документе термин «пациент» относится к животному, предпочтительно млекопитающему и, наиболее предпочтительно, человеку.

[0046] Используемый в данном документе термин «нуждающийся в профилактике», «нуждающийся в лечении» или «нуждающийся в этом» пациент или субъект относится к пациенту или субъекту, кто по мнению соответствующего практикующего врача (например, врача, медсестры или практикующей медсестры в случае людей, ветеринара в случае отличных от человека млекопитающих) получит разумную пользу от данного лечения или терапии.

[0047] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству ингибитора АНР (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли), которое эффективно ингибирует активность АНР в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления «терапевтически эффективное количество» относится к количеству ингибитора АНР (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли), которое в значительной степени блокирует транслокацию АНР из цитоплазмы в ядро в присутствии лиганда. В некоторых вариантах осуществления «терапевтически эффективное количество» относится к количеству ингибитора АНР (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли), которое в значительной степени замещает эндогенный лиганд, связывающийся с АНР в ядре.

[0048] Термин «способствует регрессии злокачественного новообразования» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными противоопухолевыми средствами приводит к снижению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению ухудшения или инвалидности вследствие заболевания. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать

регрессу злокачественного новообразования у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или других неблагоприятных физиологических эффектов на клеточном, органном и/или организменном уровне (побочные эффекты), возникающих в результате введения лекарственного средства.

[0049] Используемые в данном документе термины «терапевтическая эффективность» или «чувствительность к лечению» или «терапевтический эффект» или «польза от терапии» относятся к улучшению одного или более показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частичного ответа, полного ответа, и общей частоты ответа, а также могут включать уменьшение роста или размера злокачественного новообразования или опухоли, уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение ухудшения или инвалидности из-за заболевания.

3. Описание иллюстративных способов и применений

[0050] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам идентификации или отбора пациента со злокачественным новообразованием, который является ядерно-положительным по AHR и/или имеет амплификацию гена AHR, для лечения антагонистом AHR. В некоторых аспектах и вариантах осуществления способы включают идентификацию или отбор пациента со злокачественным новообразованием, который является ядерно-положительным по AHR. Такие способы могут включать, например, определение того, является ли пациент ядерно-положительным по AHR, с использованием доступных способов, известных в данной области техники, таких как, например, ИГХ окрашивание. В некоторых аспектах и вариантах осуществления способы включают идентификацию или отбор пациента со злокачественным новообразованием, у которого имеется амплификация гена AHR. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение антагониста AHR пациенту, который является ядерно-положительным по AHR, такого как соединение А или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение антагониста AHR пациенту, который является ядерно-положительным по AHR, такого как метаболит соединения А, или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарство.

[0051] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу ИГХ окрашивания опухолевой ткани пациента, включающему окрашивание среза опухолевой ткани с использованием моноклонального антитела к AHR. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к AHR представляет собой FF3399.

[0052] В некоторых вариантах осуществления срез опухолевой ткани представляет собой срез ткани толщиной около 4 мкм на положительно заряженном предметном стекле. В некоторых вариантах осуществления срез опухолевой ткани имеет толщину около 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,5, 5,0, 5,5 или 6,0 мкм на положительно заряженном предметном стекле. В некоторых вариантах осуществления срез опухолевой ткани окрашивают при pH около 6,0. В некоторых вариантах осуществления срез опухолевой ткани окрашивают при pH около 5,0, 5,5, 6,5 или 7,0. В некоторых вариантах осуществления срез опухолевой ткани окрашивают в течение около 40 минут. В некоторых вариантах осуществления срез опухолевой ткани окрашивают в течение около 20, 25, 30, 35, 45, 50, 55 или 60 минут.

[0053] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу идентификации или отбора пациента со злокачественным новообразованием, который является ядерно-положительным по AHR, включающему ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента и отбор пациента, который имеет положительное окрашивание ядер на AHR.

[0054] Используемый в данном документе термин «ядерно-положительный по AHR» относится к определенному проценту клеток в образце, таком как образец опухоли, которые имеют обнаруживаемое количество AHR в ядре. В некоторых вариантах осуществления ядерно-положительный AHR относится к около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99%, или 100% клеток в образце имеют обнаруживаемое количество AHR в ядре. Используемый в данном документе термин «ядерно-положительный по AHR» относится к тому, что определенный процент клеток в биоптате опухоли имеет обнаруживаемое количество AHR в ядре. В некоторых вариантах осуществления ядерно-положительный по AHR относится к около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99 %, или 100% клеток в биоптате опухоли имеют обнаруживаемое количество AHR в ядре. В некоторых вариантах осуществления ядерно-положительный по AHR означает, что около 5% или более клеток в биоптате опухоли имеют обнаруживаемое количество AHR в ядре. В некоторых вариантах осуществления ядерно-положительный по AHR означает, что около 20% или более клеток в биоптате опухоли имеют обнаруживаемое количество AHR в ядре. В некоторых вариантах осуществления ядерно-положительный по AHR означает, что около 50% или более клеток в биоптате опухоли имеют обнаруживаемое количество AHR в ядре. В некоторых вариантах осуществления биоптат опухоли относится к области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления биоптат опухоли относится к области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли.

[0055] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу идентификации или отбора пациента со злокачественным новообразованием, у которого имеется амплификация гена AHR, включающий измерение копий гена AHR в образце, взятом у пациента, таком как образец опухоли, и отбор пациента, у которого имеется амплификация гена AHR, для лечения антагонистом AHR. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение антагониста AHR пациенту, у которого имеется амплификация ядерного гена AHR, такого как соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение антагониста AHR пациенту, у которого имеется амплификация ядерного гена AHR, такого как метаболит соединения **A** или его фармацевтически приемлемая соль, или его пролекарство.

[0056] Используемый в данном документе термин «амплификация гена AHR» относится к определенному проценту клеток в образце, таком как образец опухоли, с обнаруживаемой степенью амплификации гена AHR. В некоторых вариантах осуществления амплификация гена AHR относится к около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99%, или 100% клеток, таких как опухолевые клетки, в образце имеют по меньшей мере около три копии AHR, по меньшей мере около четыре копии AHR, по меньшей мере около пять копий AHR, по меньшей мере около шесть копий AHR, по меньшей мере около семи копий AHR, по меньшей мере около восьми копий AHR, по меньшей мере около девяти копий AHR, по меньшей мере около десяти копий AHR, по меньшей мере около одиннадцати копий AHR, по меньшей мере около двенадцати копий AHR, по меньшей мере около девяти копий AHR, по меньшей мере около десяти копий AHR, по меньшей мере около одиннадцати копий AHR, по меньшей мере около двенадцати копий AHR, по меньшей мере около тринадцати копий AHR, по меньшей мере около четырнадцати копий AHR, по меньшей

мере около пятнадцати копий AHR, по меньшей мере около двадцати копий AHR или более. В некоторых вариантах осуществления амплификация гена AHR означает, что около 10% опухолевых клеток в образце имеют по меньшей мере около 15 копий AHR. В некоторых вариантах осуществления амплификация гена AHR означает, что около 40% опухолевых клеток в образце имеют по меньшей мере около 4 копий AHR. В некоторых вариантах осуществления амплификация гена AHR означает, что около 10% опухолевых клеток в образце имеют по меньшей мере около четырех копий AHR.

[0057] Способы и анализы измерения или определения амплификации гена AHR и сверхэкспрессии AHR в образце, включая сверхэкспрессию AHR в ядре или положительное окрашивание ядер на AHR, известны в данной области техники и могут использоваться с описанными в данном документе способами. Существует множество способов определения количества AHR, который транслоцируется из цитоплазмы в ядро при связывании с лигандом. Неограничивающие примеры таких анализов и способов включают иммунологические анализы, такие как иммуногистохимия, секвенирование нового поколения (NGS), RNAscope и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).

[0058] В некоторых вариантах осуществления секвенирование нового поколения (NGS) используется для обнаружения амплификации гена AHR или для определения количества AHR, который транслоцируется из цитоплазмы в ядро при связывании с лигандом. Секвенирование нового поколения (NGS) включает секвенирование ДНК с использованием целевых панелей, полноэкзомное секвенирование и полногеномное секвенирование — это методы, которые позволяют определять вариации числа копий (CNV) в представляющих интересах генах (Zhao, BMC bioinformatics 2012). Изменения числа копий включают делеции или амплификации генов. Для обнаружения CNV ДНК выделяют из представляющих интерес образцов, которые могут быть свежими или фиксированными формалином и залитыми парафином тканями, такими как биоптаты и кровь, наряду с другими тканями. ДНК амплифицируют и метят для формирования библиотек, которые затем запускают в NGS-секвенаторах. Затем результаты секвенаторов анализируются с использованием вычислительных алгоритмов, специально разработанных для вывода CNV.

[0059] В некоторых вариантах осуществления RNAscope используется для обнаружения амплификации гена AHR или для определения количества AHR, который транслоцируется из цитоплазмы в ядро при связывании с лигандом. RNAscope — это метод, который позволяет проводить анализ РНК *in situ* и проводить количественную оценку в фиксированных формалином и залитых парафином тканях (Wang J Mol Diagn. 2012). Гибридизация РНК ISH и особенно RNAscope можно использовать для количественной оценки экспрессии данного гена в клетках. Например, RNAscope применяли в данном изобретении для оценки экспрессии мРНК AHR в линиях раковых клеток и иммунных клетках из 10 типов опухолей в микрочипе опухолей (Pancreas, Colon, Kidney, Head & Neck, Melanoma, Prostate, Lung, Ovary, Bladder and Breast). Изображения сканировали и анализировали с помощью компьютерного программного обеспечения (HALO). Этот метод был пригоден для определения экспрессии AHR в опухолевых клетках и микроокружении опухоли с помощью гистохимического индекса H-Score.

[0060] В некоторых вариантах осуществления флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) используется для обнаружения амплификации гена AHR или для определения количества AHR, который транслоцируется из цитоплазмы в ядро при связывании с лигандом. Например, клетки получают из биологического образца, такого как фиксированный формалином и залитый парафином образец, и гибридизуют с набором зондов, специфичным для AHR. Сигналы зондов захватываются, а инвертированные изображения DAPI просматривают. Образцы могут считаться положительными в отношении амплификации AHR, если выполняются различные критерии. Например, $\geq 10\%$ опухолевых клеток ≥ 15 копий AHR, $\geq 40\%$ опухолевых

клеток ≥ 4 копий AHR и/или $\geq 10\%$ опухолевых клеток ≥ 4 копий (кластер) AHR.

[0061] В некоторых вариантах осуществления для определения количества AHR, который транслоцируется из цитоплазмы в ядро, при связывании с лигандом используют анализ методом иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания. В некоторых вариантах осуществления анализ методом иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания используется для обнаружения амплификации гена AHR. ИГХ представляет собой метод, в котором используются антитела для проверки определенных антигенов (маркеров), таких как AHR, в образце ткани. Антитела, как правило, связаны с ферментом или флуоресцентным красителем. После того, как антитела связываются с антигеном в образце ткани, активируется фермент или краситель, после чего антиген можно увидеть под микроскопом.

[0062] В некоторых вариантах осуществления анализ методом ИГХ окрашивания описан в Примере 1 данного документа. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления ядерно-положительный по AHR относится к положительному окрашиванию ядер на AHR в анализе методом ИГХ окрашивания. В некоторых вариантах осуществления положительное окрашивание ядер на AHR означает, что обнаруживаемое количество клеток в биоптате опухоли окрашивается положительно в анализе методом ИГХ окрашивания. В некоторых вариантах осуществления положительное окрашивание ядер на AHR относится к около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или 100% клеток в биоптате опухоли окрашиваются положительно в анализе методом ИГХ окрашивания.

[0063] В некоторых вариантах осуществления биоптат опухоли относится к области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления биоптат опухоли относится к области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли.

[0064] В некоторых вариантах осуществления анализ ИГХ окрашивания включает измерение интенсивности окрашивания в биоптате опухоли. Существует множество методов измерения интенсивности окрашивания в анализе методом ИГХ окрашивания. В некоторых вариантах осуществления интенсивность окрашивания измеряют способами, описанными в Примере 1 данного документа. В некоторых вариантах осуществления интенсивность окрашивания измеряют путем визуальной оценки, например, ручной оценки с использованием обычной световой микроскопии. В некоторых вариантах осуществления интенсивность окрашивания измеряют при помощи компьютерного анализа тканей (СТА). Уровнями интенсивности окрашивания могут быть отсутствие окрашивания (0), слабое окрашивание (1+), среднее окрашивание (2+) или сильное окрашивание (3+). В некоторых вариантах осуществления положительное окрашивание относится к любой интенсивности окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+). В некоторых вариантах осуществления положительное окрашивание относится к объединенной интенсивности окрашивания 2+ и 3+ (включая интенсивности 2+ и 3+). В некоторых вариантах осуществления интенсивность окрашивания измеряют в области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления интенсивность окрашивания измеряют в области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли.

[0065] Как описано в данном документе, ИГХ окрашивание показало, что процент ядерно-положительных по AHR пациентов значительно различается для разных типов злокачественного новообразований. Соответственно, отбор ядерно-положительных по AHR пациентов до лечения ингибитором AHR может быть особенно полезным для определенных типов злокачественных новообразований. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу отбора ядерно-положительного по AHR пациента с конкретным типом злокачественного новообразования. В некоторых

вариантах осуществления конкретный тип злокачественного новообразования выбран из рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ.

[0066] В некоторых вариантах осуществления способ отбора ядерно-положительного по АНР пациента предназначен для отбора пациентов с раком мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что определенный процент рака мочевого пузыря является ядерно-положительным по АНР, как показано в таблицах 1 и 6 ниже. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 58% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 5% или более клеток с положительным окрашиванием ядер на АНР любой интенсивности (включая интенсивность 1+, 2+ и 3+) по оценке СТА в области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 46% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 20% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР любой интенсивности по оценке СТА в области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 36% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 50% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР любой интенсивности по оценке СТА в области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 51% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 5% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР любой интенсивности по оценке СТА в области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 36% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 20% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР любой интенсивности по оценке СТА в области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 10% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 50% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР любой интенсивности по оценке СТА в области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли.

[0067] В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 45% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 5% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА в области опухоли в сердцевине биопсии опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 35% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 20% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА в области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 21% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 50% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА в области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 43% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 5% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА в области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 20% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 20% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА в области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 1% пациентов с раком мочевого пузыря имеют около 50% или более

50% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА в области опухоли биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 21% пациентов с ПРГШ около 5% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА в области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли. В некоторых вариантах осуществления ИГХ окрашивание демонстрирует, что около 4% пациентов с ПРГШ имеет около 20% или более клеток, которые имеют положительное окрашивание ядер на АНР с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА в области микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли.

[0071] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу отбора ядерно-положительного по АНР пациента, включающему отбор пациента со злокачественным новообразованием, имеющим гистохимический индекс H-Score, равный или превышающий среднее значение для данного типа злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления баллы по гистохимическому индексу H-score и средние значения для ИГХ окрашивания для рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ показаны на Фиг. 6. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу отбора ядерно-положительного по АНР пациента, включающему отбор пациента, имеющего гистохимический индекс H-score, равный или превышающий гистохимический индекс H-score для рака мочевого пузыря, как показано на Фиг. 6. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу отбора ядерно-положительного по АНР пациента, включающему отбор пациента, имеющего гистохимический индекс H-score, равный или превышающий средний гистохимический индекс H-score для меланомы, как показано на Фиг. 6. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу отбора ядерно-положительного по АНР пациента, включающему отбор пациента, имеющего гистохимический индекс H-score, равный или превышающий средний гистохимический индекс H-score для рака яичника, как показано на Фиг. 6. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу отбора ядерно-положительного по АНР пациента, включающему отбор пациента, имеющего гистохимический индекс H-score, равный или превышающий средний гистохимический индекс H-score для ПРГШ, как показано на Фиг. 6. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента, включающему отбор ядерно-положительного по АНР пациента и введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора АНР или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой переходо-клеточную карциному (ТСС). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой ПРГШ.

[0072] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента, включающему отбор ядерно-положительного по АНР пациента с помощью анализа методом ИГХ окрашивания, как описано в данном документе, и введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора АНР, как описано в данном документе, или его фармацевтической композиции.

[0073] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента, включающему отбор пациента, у которого около 5% или более

клеток имеют положительное окрашивание ядер на AHR с любой интенсивностью или с совокупной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ с помощью оценки СТА в области опухоли биоптата опухоли и введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора AHR, как описано в данном документе, или его фармацевтической композиции.

[0074] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента, включающему отбор пациента, у которого около 20% или более клеток имеют положительное окрашивание ядер на AHR с любой интенсивностью или с совокупной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ с помощью оценки СТА в области опухоли биоптата опухоли и введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора AHR, как описано в данном документе, или его фармацевтической композиции.

[0075] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента, включающему отбор пациента, у которого около 50% или более клеток имеют положительное окрашивание ядер на AHR при любой интенсивности или при совокупной интенсивности окрашивания 2+ и 3+ с помощью оценки СТА в области опухоли биоптата опухоли и введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора AHR, как описано в данном документе, или его фармацевтической композиции.

[0076] В некоторых вариантах осуществления ингибитор AHR выбран из соединений, описанных в WO2017202816A1, WO2018085348A1, WO2018195397, WO2019101642A1, WO2019101643A1, WO2019101641A1, WO2019101647A1, WO2019036657A1, US10570138B2, US10689388B1, US10696650B2, WO2020051207A2, WO2020081636A1, и WO2020081840A1.

[0077] В некоторых вариантах осуществления ингибитор AHR выбран из соединений, описанных в WO2018195397, US20180327411, WO2019036657 и WO2020081636A1, содержание каждого из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0078] В некоторых вариантах осуществления ингибитор AHR выбран из соединений, описанных в WO2018195397, US20180327411 и PCT/US2019/056455, содержание каждого из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0079] В некоторых вариантах осуществления ингибитор AHR представляет собой соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор AHR представляет собой метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство. В некоторых вариантах осуществления ингибитор AHR представляет собой соединение **B**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство. В некоторых вариантах осуществления ингибитор AHR представляет собой соединение **C**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство.

[0080] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака мочевого пузыря у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 5% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на AHR с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0081] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака

мочевого пузыря у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 20% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

[0082] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака мочевого пузыря у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 50% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

[0083] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ПРГШ у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 5% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

[0084] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ПРГШ у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 20% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

[0085] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ПРГШ у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 50% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0086] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичника у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 5% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0087] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичника у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 20% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0088] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичника у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 50% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0089] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения меланомы у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 5% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0090] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения меланомы у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 20% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют

положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

[0091] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения меланомы у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 50% или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Состав и введение

[0092] В некоторых вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, включает введение фармацевтической композиции, содержащей ингибитор АНР, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора АНР в композиции является таким, чтобы эффективно блокировать транслокацию АНР из цитоплазмы в ядро в присутствии лиганда в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композиция ингибитора АНР составлена для перорального введения пациенту.

[0093] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые можно использовать в композициях по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

[0094] Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузионные методики. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно.

[0095] Стерильные инъекционные формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих

веществ и суспендирующих веществ. Стерильный препарат для инъекций может находиться в виде стерильного раствора для инъекций или суспензии в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым несущим средам и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, стерильные, нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

[0096] Для данной цели можно использовать любое нелетучее масло со слабовыраженным вкусом, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные подходят при приготовлении инъекционных растворов, также как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в форме их полиоксиэтилированных производных. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель на основе длинноцепочечного спирта или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используются в составлении фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей подбора состава.

[0097] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда водные суспензии необходимы для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими веществами. Если желательно, могут быть добавлены определенные подслащивающие, ароматизирующие или красящие вещества.

[0098] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания данного агента с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, поэтому будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[0099] Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения также можно вводить местно, особенно когда мишень лечения включает области или органы, легко доступные посредством местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения легко приготовить для каждой из этих областей или органов.

[00100] Местное применение для нижних отделов кишечного тракта может осуществляться в виде ректальных суппозитория (см. выше) или подходящих составов для клизмы. Также могут использоваться трансдермальные пластыри для местного применения.

[00101] Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению

включают, помимо прочего, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, воск неионный эмульгированный и воду. В ином случае, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящем лосьоне или креме, содержащем активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00102] Для офтальмологического применения предоставленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН, как с так и без консерванта, такого как хлорид бензилалкония. В альтернативном варианте для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

[00103] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят согласно методикам, хорошо известным в области фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00104] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению готовят для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретения применяют без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению применяют с пищей.

[00105] Количество соединений по настоящему изобретению, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения композиции в единичной дозированной форме, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно предлагаемые композиции должны быть составлены таким образом, чтобы пациенту, получающему эти композиции, можно было вводить дозу ингибитора от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день. Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретно применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств и мнение лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, которое подвергается лечению. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

[00106] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 100-2000 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 150-1800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 200-1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

[00107] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает

ежедневное введение пациенту около 200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 400 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 1000 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 1200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 1400 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту около 1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение состава или стандартной дозированной формы соединения **A** один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение состава или стандартной дозированной формы соединения **A** два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение состава или стандартной дозированной формы соединения **A** три раза в день. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение состава или стандартной дозированной формы соединения **A** четыре раза в день.

[00108] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы осуществляют два раза в день или BID, т.е. две отдельные дозы примерно по 600 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы осуществляют три раза в день или TID, т.е. три отдельные дозы примерно по 400 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы осуществляют четыре раза в день или QID, т.е. четыре отдельные дозы примерно по 300 мг.

[00109] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы осуществляют два раза в день или BID, т.е. две отдельные дозы примерно по 800 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы осуществляют три раза в день или TID, т.е. три отдельные дозы примерно по 533 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, введение дозы осуществляют четыре раза в день или QID, т.е. четыре отдельные дозы примерно по 400 мг.

5. Применение

[00110] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, включающему отбор пациента, который является ядерно-положительным по AHR, например, с

использованием способа, описанного в данном документе, и введение в пациенту терапевтически эффективное количество антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение того, является ли образец опухоли от пациента ядерно-положительным по AHR, например, с использованием метода ИГХ окрашивания, как описано в данном документе.

[00111] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, включающему отбор пациента, у которого имеется амплификация гена AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе, и введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение наличия в образце опухоли пациента амплификации гена AHR, например, с использованием любого из способов, описанных в данном документе, например, NGS, RNAscore или FISH.

[00112] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, который является ядерно-положительным по AHR, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как ядерно-положительный по AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение того, является ли образец опухоли от пациента ядерно-положительным по AHR, например, с использованием метода ИГХ окрашивания, как описано в данном документе.

[00113] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения, такого как злокачественное новообразование, у пациента, у которого имеется амплификация гена AHR, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста AHR, например, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как имеющий амплификацию гена AHR, например, с использованием способа, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает измерение или определение наличия в образце опухоли пациента амплификации гена AHR, например, с использованием любого из способов, описанных в данном документе, например, NGS, RNAscore или FISH.

[00114] В некоторых вариантах осуществления этих способов антагонист AHR представляет собой соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления этих способов антагонист AHR представляет собой метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения **A** представляет собой соединение **B** или соединение **C**.

Злокачественное новообразование

[00115] Злокачественное новообразование или пролиферативное нарушение, или опухоль, подлежащие лечению с использованием способов и применений, описанных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, гемобластоз, лимфому, миелому, лейкоз, неврологический рак, рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак легкого, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак кости, рак почки и

рак сосудов.

[00116] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование, подлежащее лечению с использованием способов, описанных в данном документе, может быть выбрано из рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ.

[00117] Злокачественное новообразование, подлежащий лечению с использованием способов, описанных в данном документе, может быть выбрано из колоректального рака, такого как метастатический колоректальный рак с микросателлитной стабильностью (MSS), включая распространенный или прогрессирующий с микросателлитной стабильностью (MSS) CRC; немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как распространенный и/или метастатический NSCLC; рак яичника; рак молочной железы, такой как воспалительный рак молочной железы; рак эндометрия; рак шейки матки; рак головы и шеи; рак желудка; рак пищеводно-желудочного перехода; и рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак с микросателлитной стабильностью (MSS). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой распространенный или прогрессирующий CRC с микросателлитной стабильностью (MSS). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой распространенный и/или метастатический NSCLC. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой воспалительный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак пищеводно-желудочного перехода. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак мочевого пузыря.

[00118] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование, подлежащее лечению с использованием способов, описанных в данном документе, может быть выбрано из рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ.

[00119] Злокачественное новообразование включает, в некоторых вариантах осуществления, без ограничения, лейкоз (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, ходжкинская лимфома или неходжкинская лимфома), макроглобулинемию Вальденстрема, множественная миелома, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, саркома Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак

молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитомы, мультиформная глиобластома (GBM, также известная как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая невринома, олигодендроглиома, шваннома, нейрофибросаркома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома).

[00120] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластома (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластома, акустическую неврому, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластома или ретинобластома.

[00121] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой акустическую неврому, астроцитому (например, I степень — пилоцитарная астроцитомы, II степень — астроцитомы низкой степени злокачественности, III степень — анапластическая астроцитомы или IV степень — глиобластома (GBM)), хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, смешанную глиому, глиому зрительного нерва, субэпендимому, медуллобластома, менингиому, метастатическую опухоль головного мозга, олигодендроглиому, опухоли гипофиза, примитивную нейроэктодермальную (PNET) опухоль или шванному. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой тип, чаще обнаруживаемый у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимома, ювенильная пилоцитарная астроцитомы (JPA), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидного тела, примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой ребенка или пациента детской возрастной категории.

[00122] Злокачественное новообразование включает, в другом варианте осуществления, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный рак (печенки и желчных протоков), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (желудочка, колоректальный и двенадцатиперстной кишки), рак матки, карциному фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичек, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, неходжкинскую лимфому, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, адренокортикальный рак, рак желчного пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластома, ретинобластома или комбинацию одного или более из вышеуказанных злокачественных новообразований.

[00123] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование выбрано из

гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичника, эпителиального рака яичника или рака маточной трубы; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокортикальной аденомы; рака поджелудочной железы; аденокарциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN); рака слюнных желез; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема; или медуллобластомы.

[00124] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование выбрано из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичника, эпителиального рака яичника, рака маточной трубы, папиллярно-серозной цистаденокарциномы, папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной аденомы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00125] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Сольдные опухоли, как правило, состоят из аномальной массы ткани, которая, как правило, не включает кисты или жидкие участки. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) или гепатобластомы, или рака печени; меланомы; рака молочной железы; колоректальной карциномы или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; анального рака; рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или мелкоклеточный рак легкого (SCLC); рака яичника, эпителиального рака яичника, рака яичника или рака маточной трубы; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокортикальной карциномы; рака поджелудочной железы; аденокарциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN); рака слюнных желез; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема; или медуллобластомы.

[00126] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование выбрано из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, рака яичника, эпителиального рака яичника, рака яичника, рака фаллопиевых труб, папиллярно-серозной цистаденокарциномы, папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы,

анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема, или медуллобластомы.

[00127] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование выбрано из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичника, эпителиального рака яичника, рака яичника, рака маточной трубы, папиллярно-серозной цистаденокарциномы, папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00128] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичника или карциному яичника. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой эпителиальный рак яичника. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак маточной трубы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и костей. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой анапластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой аденокортикальную карциному. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой MPNST, ассоциированный с нейрофиброматозом-1. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой медуллобластому.

[00129] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой

острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), аденокортикальную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному с невыявленной первичной локализацией, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, злокачественные новообразования у детей, хордому, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстезионервобластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, рак гортани, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкемия, рак губы и полости рта, рак печени, лобулярную карциному in situ (LCIS), рак легкого, лимфому, СПИД-ассоциированную лимфому, макроглобулинемию, рак молочной железы у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной опухолью, карциному срединного тракта с участием гена NUT, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточное новообразование, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелолиферативное новообразование, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелолиферативное заболевание, рак носовой полости, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак полости рта, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозные опухоли шишковидной железы с промежуточной дифференцировкой, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмноклеточное новообразование, плевропульмональную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, светлоклеточный почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной опухолью, плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому, карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трижды негативный рак молочной железы (TNBC), гестационную трофобластическую опухоль, атипичный детский рак неизвестной первичной локализации, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

[00130] В определенных вариантах осуществления злокачественное новообразование выбрано из рака мочевого пузыря, рака молочной железы (включая TNBC), рака шейки матки, колоректального рака, хронического лимфолейкоза (CLL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), аденокарциномы пищевода, глиобластомы, рака головы и шеи, лейкоза (острого и хронического), глиомы низкой степени злокачественности, рака легкого (включая аденокарциному, мелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточный рак), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (NHL), меланомы, множественной миеломы (MM), рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки (включая светлоклеточную карциному почки и папиллярно-клеточную карциному почки) и рака желудка.

[00131] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак поджелудочной железы, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, нейробластома, другие солидные опухоли или другие гематологические злокачественные новообразования.

[00132] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, множественную миелому или AML.

[00133] В настоящем изобретении дополнительно представлены способы и композиции для диагностики, прогнозирования и лечения злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом, включая солидные опухоли, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неизлечимые солидные опухоли, положительные на вирус папилломы человека (ВПЧ)-16, и Т-клеточный лейкоз взрослых, который вызывается вирусом Т-клеточного лейкоза человека типа I (HTLV-I) и представляет собой высокоагрессивную форму CD4+ Т-клеточного лейкоза, характеризующуюся клональной интеграцией HTLV-I в лейкоэмические клетки (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); а также вирус-ассоциированные опухоли при раке желудка, раке носоглотки, раке шейки матки, раке влагалища, раке вульвы, плоскоклеточном раке головы и шеи и раке из клеток Меркеля. (См. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; также см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>)

[00134] В некоторых вариантах осуществления способы или применения, описанные в данном документе, ингибируют, уменьшают или останавливают рост или распространение злокачественного новообразования или опухоли. В некоторых вариантах осуществления способы или применения, описанные в данном документе, ингибируют, уменьшают или останавливают дальнейший рост злокачественного новообразования или опухоли. В некоторых вариантах осуществления способы или применения, описанные в данном документе, уменьшают размер (например, объем или массу) злокачественного новообразования или опухоли на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 99% относительно размера злокачественного новообразования или опухоли до лечения. В некоторых вариантах осуществления способы или применения, описанные в данном документе, уменьшают количество злокачественных новообразований или опухолей у пациента на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 99% относительно количества злокачественных новообразований или опухолей до лечения.

[00135] Соединения и композиции в соответствии со способами по настоящему изобретению можно вводить с использованием любого количества и любого способа введения, эффективного для лечения или

уменьшения степени тяжести злокачественного новообразования или опухоли. Требуемое точное количество варьируется от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, степени тяжести заболевания или патологического состояния, конкретного агента, способа его введения и т.п. Соединения и композиции согласно способам по настоящему изобретению предпочтительно изготавливают в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и однородности дозирования. Выражение «стандартная дозированная форма», используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице агента, подходящей для пациента, которого лечат. Однако следует понимать, что общее ежедневное количество соединений и композиций определяется лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретный применяемый состав; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Используемые в данном документе термины «пациент» или «субъект» означают животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00136] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея и т.п., в зависимости от степени тяжести заболевания или нарушения, подлежащего лечению. В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозах от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг и предпочтительно от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг массы тела субъекта в день, один или более раз в день, до получения желаемого терапевтического эффекта. Следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие данное изобретение каким-либо образом.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ ПРИМЕРЫ

[00137] Соединение А можно получить способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в WO 2018195397 и US 20180327411, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[00138] Условные сокращения:

СТА: компьютерный анализ тканей.

ТМЕ: микроокружение опухоли или область стромы, которая является отдельной областью от области опухоли

ТМА: тканевый микрочип. В примере 1 все ТМА представляют собой биоптаты опухолей человека.

Интенсивность окрашивания

- 1+: слабое окрашивание
- 2+: среднее окрашивание
- 3+: сильное окрашивание

Любая интенсивность: включая интенсивности 1+, 2+ и 3+

Объединенная интенсивность 2+ 3+: включая интенсивности 2+ и 3+

Гистохимический индекс H-score, рассчитанный из «% клеток», положительных в отношении

окрашивания, и интенсивности окрашивания:

$$[(0 \times (\% \text{ клеток с } 0)) + (1 \times (\% \text{ клеток с } 1+)) + (2 \times (\% \text{ клеток с } 2+)) + (3 \times (\% \text{ клеток с } 3))]$$

% положительных клеток на сердцевину: процент клеток с положительным окрашиванием ядер на АНР в биоптате

Кол-во ТМЕ+ биоптатов: количество биоптатов, которые имеют >50% (или 20%, 5%) ядерно-положительных по АНР клеток с любой интенсивностью в области ТМЕ

Кол-во опухоль+ биоптатов: количество биоптатов, которые имеют >50% (или 20%, 5%) ядерно-положительных по АНР клеток с любой интенсивностью в области опухоли

Общее кол-во биоптатов в ТМА: сколько биоптатов в ТМА (микрочип опухолей)

% ТМЕ+ биоптатов: процент биоптатов, которые являются на > 50% (или 20%, 5%) ядерно-положительными на АНР в области ТМЕ

% опухоль+ биоптатов: процент биоптатов, которые являются на > 50% (или 20%, 5%) ядерно-положительными на АНР в области опухоли

% ядер 1+: процент положительных клеток с окрашиванием ядра на АНР с интенсивностью 1+ в одном биоптате

% ядер 2+: процент положительных клеток с окрашиванием ядра на АНР с интенсивностью 2+ в одном биоптате

% ядер 3+: процент положительных клеток с окрашиванием ядра на АНР с интенсивностью 3+ в одном биоптате

Пример 1. Протокол ИГХ окрашивания: моноплекс АНР для применения в FFPE

[00139] Тканевые блоки карциномы мочевого пузыря, фиксированные формалином и залитые парафином (FFPE), были разделены на срезы ткани толщиной 4 мкм на положительно заряженных предметных стеклах. Срезы окрашивали моноклональным антителом к арилуглеводородному рецептору (АНР) FF3399 с использованием платформы для автоматического окрашивания Leica Bond RX. Условия окрашивания: рН 6 в течение 40 минут, DAB в течение 10 минут. В наборе Leica BPRD используется козий антикроличий полимер и мышинный антикроличий линкер.

[00140] Антитело наносили на срезы ткани в конечной концентрации 0,5 мкг/мл; в качестве отрицательного контроля использовали нерелевантное антитело, соответствующее по изотипу и концентрации. Каждая обработка антителами включала два среза нормального мочевого пузыря человека в качестве положительного контроля, поскольку в переходном эпителии мочевого пузыря наблюдается сильное окрашивание на АНР.

[00141] ИГХ окрашенные предметные стекла были проанализированы с использованием ручной оценки сертифицированным врачом-патологоанатомом MD с использованием обычной световой микроскопии. Интенсивность окрашивания как ядра, так и цитоплазмы оценивали по шкале от 0 до 3 в соответствии со следующими критериями: 0 (окрашивание не наблюдалось), 1 (слабое окрашивание), 2 (умеренное окрашивание) и 3 (сильное окрашивание). Частоту каждой интенсивности окрашивания определяли, а результаты представляли с использованием гистохимического индекса H-score в соответствии с приведенной ниже формулой:

$$[(0 \times (\% \text{ клеток с } 0)) + (1 \times (\% \text{ клеток с } 1+)) + (2 \times (\% \text{ клеток с } 2+)) + (3 \times (\% \text{ клеток с } 3))]$$

[00142] В качестве альтернативы образцы подвергали цифровому анализу (оценка СТА) с использованием сервисов для анализа изображений Flagship на платформе Flotilla. Были применены

алгоритмы, которые определяют характеристики каждой клетки на всем сканированном предметном стекле и генерируют многочисленные определенные характеристики каждой клетки, такие как морфология или показатели, связанные с ИГХ окрашиванием. Алгоритмы, которые дополнительно определяют опухоль и строму, будут дополнительно реализованы для предоставления контекстуальных данных, относящихся к исследованиям в области иммуноонкологии. Исследовали предметное стекло цельной ткани или отдельные биоптаты опухоли на предметном стекле тканевого микрочипа (ТМА) и специфичные для опухоли/стромы/края измерения экспрессии АНР. Парадигмы оценки АНР были оценены в цифровом формате. Как и при оценке вручную, интенсивность окрашивания ядра и цитоплазмы оценивали по шкале от 0 до 3 в соответствии со следующими критериями: 0 (окрашивание не наблюдается), 1 (слабое окрашивание), 2 (умеренное окрашивание) и 3 (сильное окрашивание). Частоту каждой интенсивности окрашивания определяли, а результаты представляли с использованием гистохимического индекса H-score в соответствии с приведенной ниже формулой:

$$[(0 \times (\% \text{ клеток с } 0)) + (1 \times (\% \text{ клеток с } 1)) + (2 \times (\% \text{ клеток с } 2)) + (3 \times (\% \text{ клеток с } 3))]$$

[00143] Оценка СТА для окрашивания ядер на АНР у пациентов с раком мочевого пузыря, меланомой, раком яичника и ПРГШ показана в таблицах 1-10 ниже и на Фиг. 1-5. Баллы для гистохимического индекса H-score для рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ показаны на Фиг. 6.

Таблица 1. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для рака мочевого пузыря.

ТМА мочевого пузыря, любая интенсивность					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во биоптатов в ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	8	29	80	10	36,25
>20%	29	37	80	36,25	46,25
>5%	41	46	80	51,25	57,5

Таблица 2. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для ТМА меланомы (811)

ТМА меланомы (811), любая интенсивность					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во биоптатов в ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	0	2	80	0	2,5
>20%	4	10	80	5	12,5
>5%	9	16	80	11,25	20

Таблица 3. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для ТМА меланомы (804b)

ТМА меланомы (804b), любая интенсивность					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во биоптатов в ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	0	1	80	0	1,25
>20%	2	4	80	2,5	5

>5%	7	9	80	8,75	11,25
-----	---	---	----	------	-------

Таблица 4. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для рака яичника.

ТМА яичника, любая интенсивность					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во в биоптатах ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	0	0	80	0	0
>20%	2	0	80	2,5	0
>5%	8	8	80	10	10

Таблица 5. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для ПРГШ.

ТМА ПРГШ, любая интенсивность					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во в биоптатах ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	1	6	80	1,25	7,5
>20%	10	17	80	12,5	21,25
>5%	23	22	80	28,75	27,5

Таблица 6. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для рака мочевого пузыря.

ТМА мочевого пузыря, объединенная интенсивность 2+ 3+					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во в биоптатах ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	1	17	80	1,25	21,25
>20%	16	28	80	20	35
>5%	34	36	80	42,5	45

Таблица 7. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для ТМА меланомы (811).

ТМА меланомы (811), объединенная интенсивность 2+ 3+					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во в биоптатах ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	0	2	80	0	2,5
>20%	2	6	80	2,5	7,5
>5%	7	13	80	8,75	16,25

Таблица 8. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для ТМА меланомы (804b)

ТМА меланомы (804b), объединенная интенсивность 2+ 3+					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во в биоптатах ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов

клеток на биоптат	ТМЕ+ биоптатов	опухоль+ биоптатов	биоптатов в ТМА	биоптатов	биоптатов
>50%	0	0	80	0	0
>20%	0	2	80	0	2,5
>5%	4	5	80	5	6,25

Таблица 9. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для рака яичника.

ТМА яичника, объединенная интенсивность 2+ 3+					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во биоптатов в ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	0	0	80	0	0
>20%	2	0	80	2,5	0
>5%	2	5	80	2,5	6,25

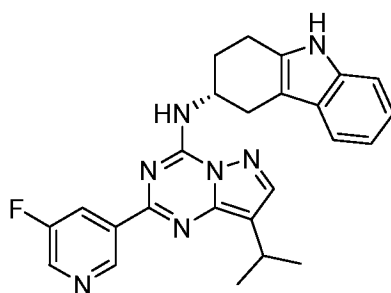
Таблица 10. Оценка СТА окрашивания ядер на АНР для ПРГШ.

ТМА ПРГШ, объединенная интенсивность 2+ 3+					
% положительных клеток на биоптат	Кол-во ТМЕ+ биоптатов	Кол-в опухоль+ биоптатов	общее кол-во биоптатов в ТМА	% ТМЕ+ биоптатов	% опухоль+ биоптатов
>50%	0	2	80	0	2,5
>20%	3	10	80	3,75	12,5
>5%	17	20	80	21,25	25

[00144] Хотя мы описали ряд вариантов осуществления этого изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы по данному изобретению. Поэтому следует понимать, что объем данного изобретения должен определяться заявкой и формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий отбор пациента, который является ядерно-положительным по АНР, и введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора АНР.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что злокачественное новообразование выбрано из рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ.
3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что отбор пациента, который является ядерно-положительным по АНР, включает ИГХ окрашивание биоптата опухоли пациента.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что отбор пациента, который является ядерно-положительным по АНР, включает отбор пациента, у которого около 5% или более клеток в биоптате опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР.
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что отбор пациента, который является ядерно-положительным по АНР, включает отбор пациента, у которого около 20% или более клеток в биоптате опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР.
6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что отбор пациента, который является ядерно-положительным по АНР, включает отбор пациента, у которого около 50% или более клеток в биоптате опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР.
7. Способ по любому из пп. 4–6, отличающийся тем, что биоптат опухоли представляет собой область опухоли биоптата опухоли.
8. Способ по любому из пп. 4–6, отличающийся тем, что биоптат опухоли представляет собой область микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли.
9. Способ по любому из пп. 4–6, отличающийся тем, что положительное окрашивание относится к любой интенсивности окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) по оценке СТА.
10. Способ по любому из пп. 4–6, отличающийся тем, что положительное окрашивание относится к объединенной интенсивности окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА.
11. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что ингибитор АНР представляет собой соединение А:



или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Способ лечения рака мочевого пузыря у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 5%, 20% или 50%, или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на AHR с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ лечения ПРГШ у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 5%, 20% или 50%, или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на AHR с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ лечения рака яичника у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 5%, 20% или 50%, или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на AHR с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ лечения меланомы у пациента, включающий:

ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента;

отбор пациента, у которого около 5%, 20% или 50%, или более клеток в области опухоли биоптата опухоли имеют положительное окрашивание ядер на AHR с любой интенсивностью окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) или с объединенной интенсивностью окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ идентификации или отбора пациента со злокачественным новообразованием, который является ядерно-положительным по АНР, включающий ИГХ окрашивание опухолевой ткани пациента и отбор пациента, который имеет положительное окрашивание ядер на АНР.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что отбор пациента, который имеет положительное окрашивание ядер на АНР, включает отбор пациента, у которого около 5% или более клеток в биоптате опухоли имеют положительное окрашивание.

18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что отбор пациента, который имеет положительное окрашивание ядер на АНР, включает отбор пациента, у которого около 20% или более клеток в биоптате опухоли имеют положительное окрашивание.

19. Способ по п. 16, отличающийся тем, что отбор пациента, который имеет положительное окрашивание ядер на АНР, включает отбор пациента, у которого около 50% или более клеток в биоптате опухоли имеют положительное окрашивание.

20. Способ по любому из пп. 17–19, отличающийся тем, что биоптат опухоли представляет собой область опухоли биоптата опухоли.

21. Способ по любому из пп. 17–19, отличающийся тем, что биоптат опухоли представляет собой область микроокружения опухоли (или стромы) биоптата опухоли.

22. Способ по любому из пп. 17–19, отличающийся тем, что положительное окрашивание относится к любой интенсивности окрашивания (включая интенсивности 1+, 2+ и 3+) по оценке СТА.

23. Способ по любому из пп. 17–19, отличающийся тем, что положительное окрашивание относится к объединенной интенсивности окрашивания 2+ и 3+ по оценке СТА.

24. Способ по п. 16, отличающийся тем, что ткань опухоли представляет собой ткань опухоли мочевого пузыря, ткань меланомы, ткань опухоли яичника или ткань опухоли ПРГШ.

25. Способ ИГХ окрашивания опухолевой ткани пациента, включающий окрашивание среза опухолевой ткани с использованием моноклонального антитела к АНР FF3399.

26. Способ по п. 25, дополнительно включающий измерение интенсивности окрашивания в биоптате опухоли.

27. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий отбор пациента, у которого имеется амплификация гена АНР, и введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста АНР.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что отбор пациента, у которого имеется амплификация гена AHR, включает применение секвенирования нового поколения (NGS), RNAscope или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для идентификации амплификации гена AHR.

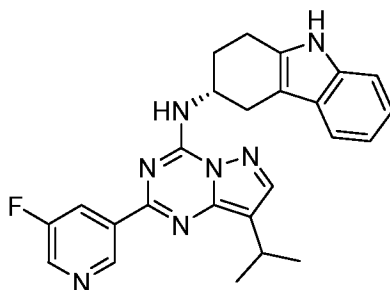
29. Способ по п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что амплификацию гена AHR определяют путем анализа клеток из образца опухоли.

30. Способ по любому из пп. 27–29, отличающийся тем, что около 10% клеток из образца опухоли имеют по меньшей мере около трех копий AHR.

31. Способ по любому из пп. 27–30, отличающийся тем, что злокачественное новообразование выбрано из рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ.

32. Способ по любому из пп. 27–31, отличающийся тем, что антагонист AHR представляет собой:

(i) Соединение А:



или его фармацевтически приемлемую соль; или

(ii) метаболит соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство.

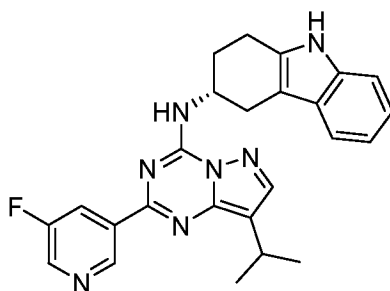
33. Способ лечения злокачественного новообразования у пациента, у которого имеется амплификация гена AHR, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста AHR.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что около 10% клеток из образца опухоли пациента имеют по меньшей мере около трех копий AHR.

35. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что злокачественное новообразование выбрано из рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ.

36. Способ по любому из пп. 33–35, отличающийся тем, что антагонист AHR представляет собой:

(i) Соединение А:



или его фармацевтически приемлемую соль; или

(ii) метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство.

37. Способ лечения злокачественного новообразования у пациента, который является ядерно-положительным по АНР, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста АНР.

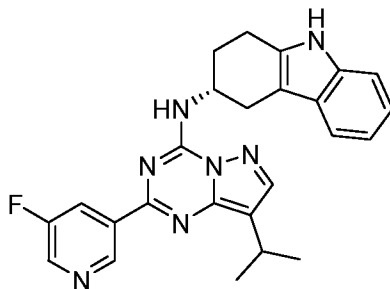
38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что у пациента, который является ядерно-положительным по АНР, около 5% или более клеток в образце опухоли имеют положительное окрашивание ядер на АНР.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что образец опухоли представляет собой биоптат опухоли пациента.

40. Способ по любому из пп. 37–39, отличающийся тем, что злокачественное новообразование выбрано из рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичника и ПРГШ.

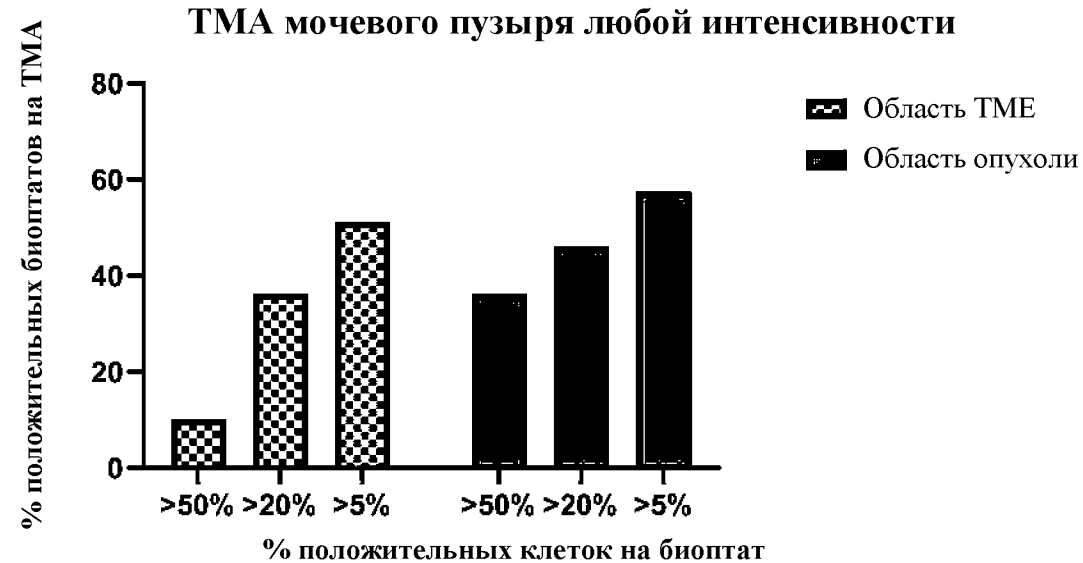
41. Способ по любому из пп. 37–40, отличающийся тем, что антагонист АНР представляет собой:

(i) Соединение **A**:



или его фармацевтически приемлемую соль; или

(ii) метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство.

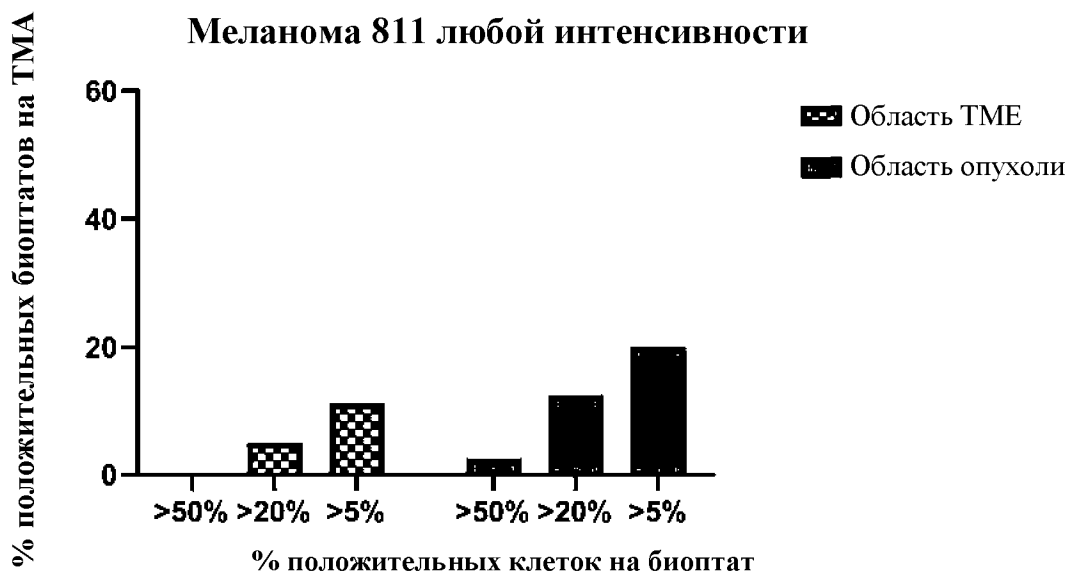


(A)



(B)

Фиг. 1

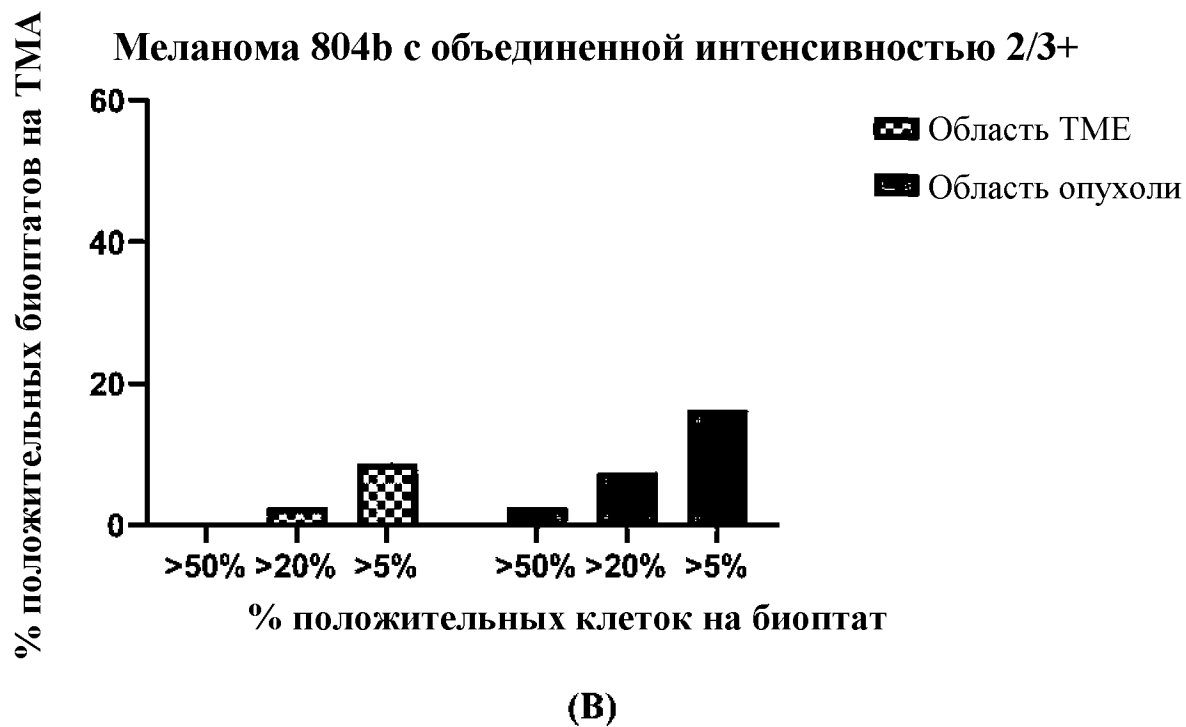
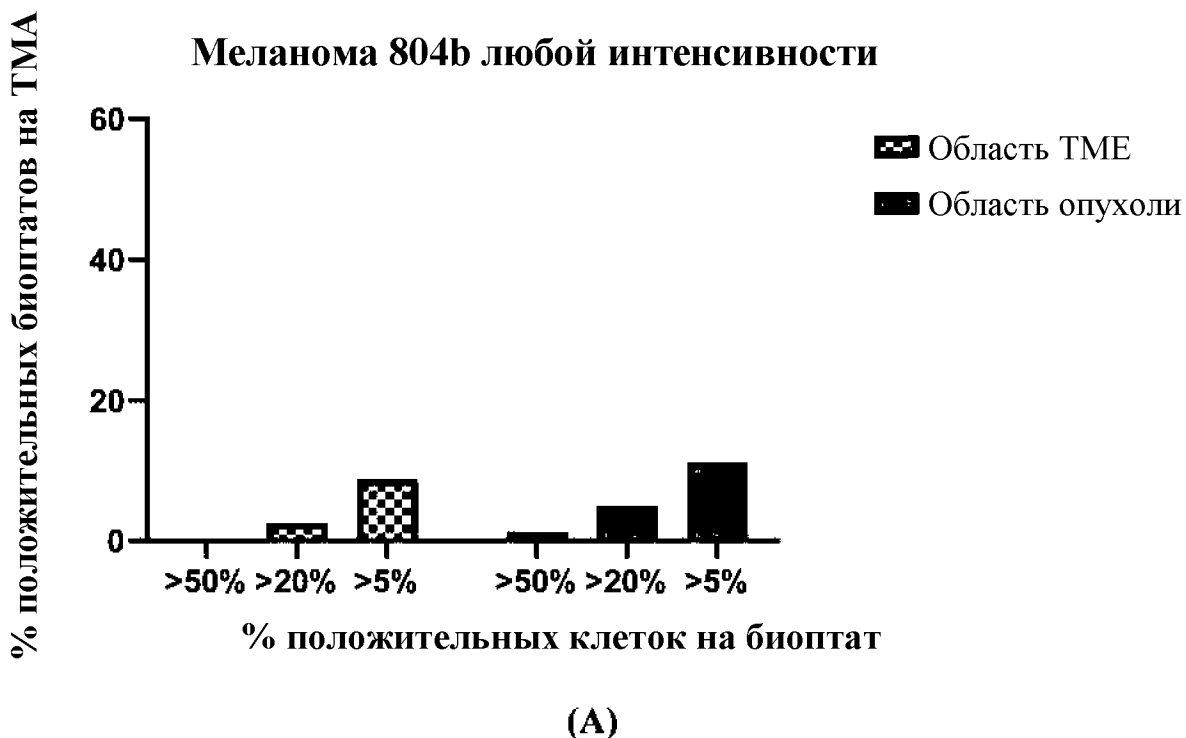


(A)

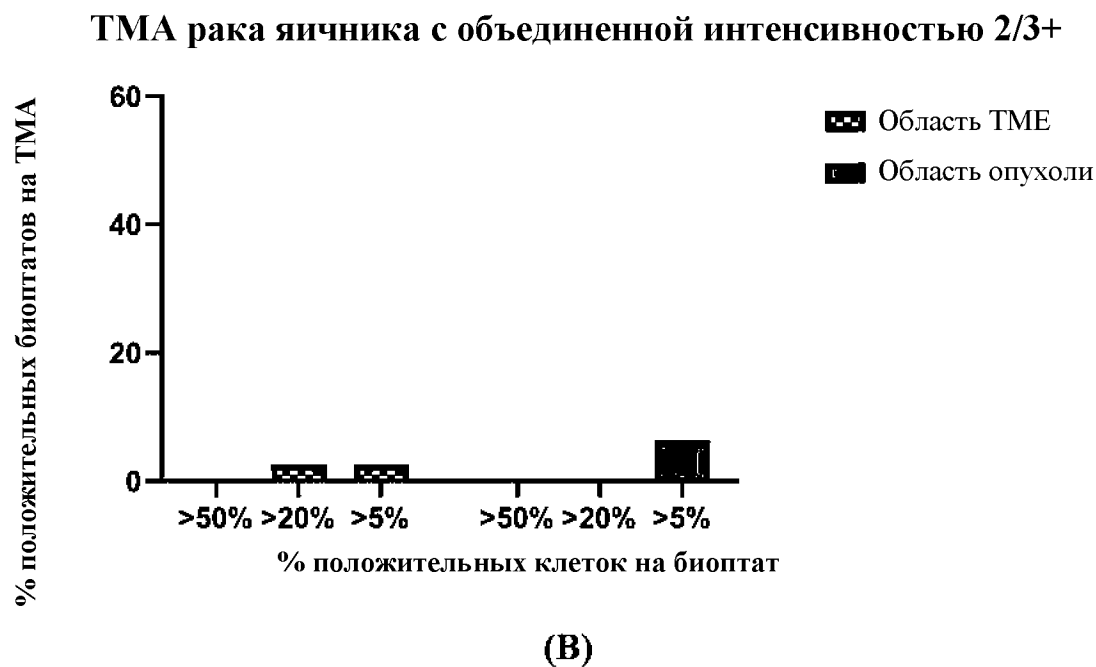
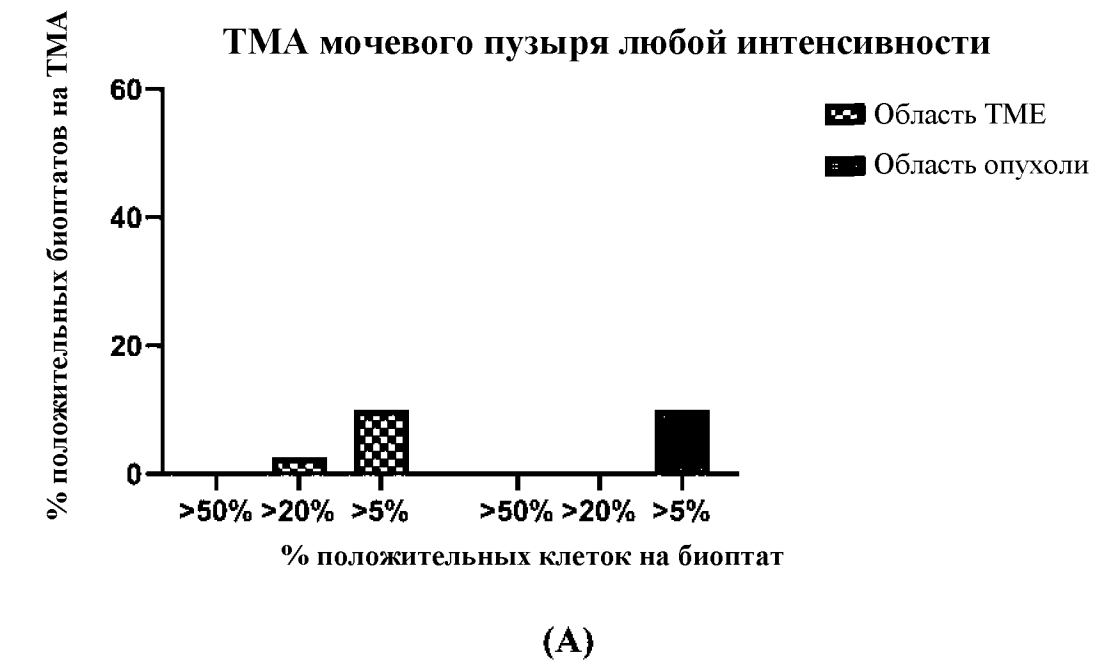


(B)

Фиг. 2



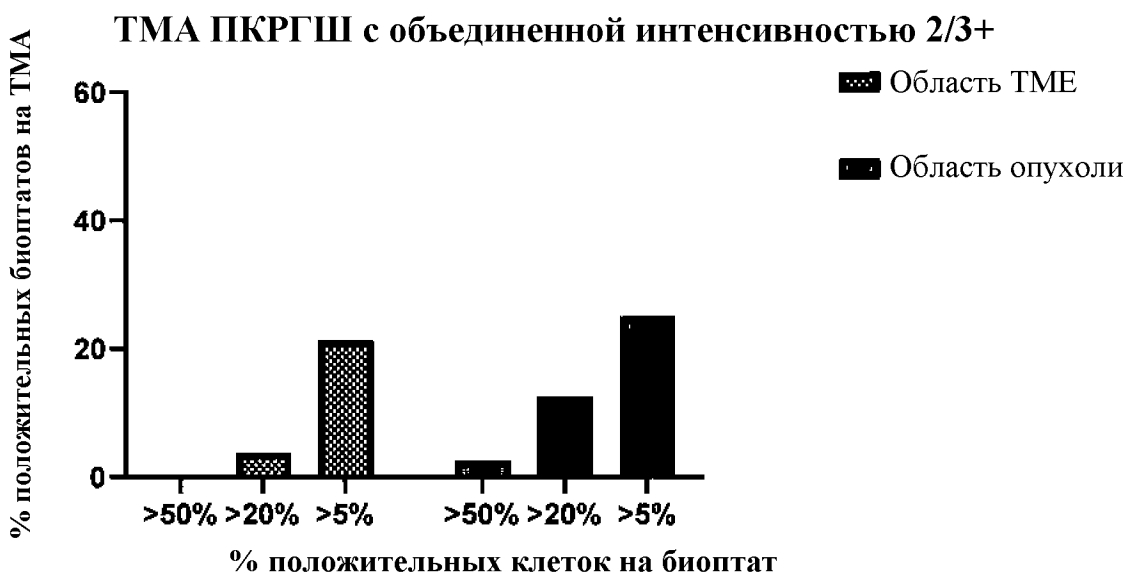
Фиг. 3



Фиг. 4

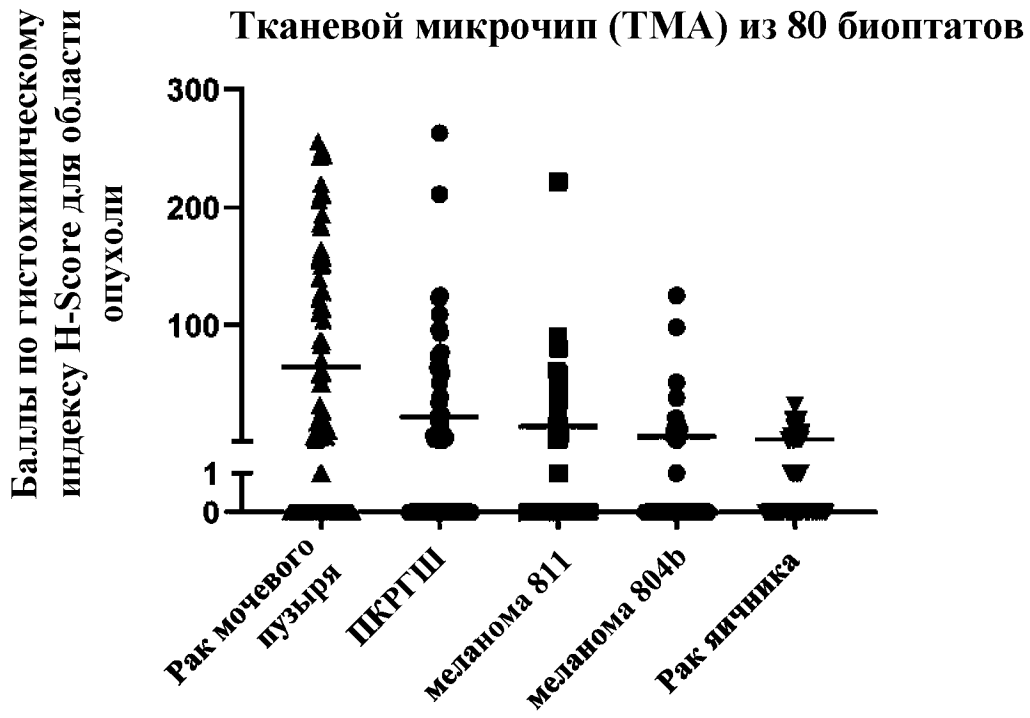


(A)



(B)

Фиг. 5



Фиг. 6