



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86586

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/496

A61K 31/517

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ КЛІТИННОЮ ПРОЛІФЕРАЦІЄЮ, МІГРАЦІЄЮ АБО АПОПТОЗОМ КЛІТИН МІЕЛОМИ АБО З АНГІОГЕНЕЗОМ

1

2

(21) а200511103

(22) 24.04.2004

(24) 12.05.2009

(86) РСТ/ЕР2004/004363, 24.04.2004

(31) 03009587.1

(32) 29.04.2003

(33) ЕР

(31) 04000508.4

(32) 13.01.2004

(33) ЕР

(31) 04001171.0

(32) 21.01.2004

(33) ЕР

(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.

(72) ХІЛЬБЕРГ ФРАНК, DE/AT, СОЛЬКА ФЛАВІО,
CH/AT, ШТЕФАНИК МАРТІН ФРІДРІХ, DE/DE, БА-
УМ АНКЕ, DE/AT, МУНЦЕРТ ГЕРД, DE/DE, ВАН
МЕЕЛ ЯКОБУС С.А., NL/AT

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ

(56) WO01/32651 A1; 10.05.2001

US 2003/069299 A1; 10.04.2003

WO 03/011837 A; 13.02.2003

WO 03/022815 A; 20.03.2003

WO 02/070008 A; 12.09.2002

DE 10233500 A; 19.02.2004

US 6306874 B1; 23.10.2001

WO 03/065995 A; 14.08.2003

WO 98/54156 A; 03.12.1998

DE 19924401 A; 30.11.2000

DE 10042696 A; 14.03.2002

WO 97/41844 A; 13.11.1997

UA 773962 C2; 17.03.2003

(57) 1. Фармацевтична комбінація, яка містить ефективну кількість

(I) антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі; і

(II) принаймні додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустріча-

ється в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента;

і необов'язково адаптована для спільного застосування з радіотерапією або радіоімунотерапією, у формі комбінованого препарату для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні захворювань, пов'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин міеломи або з ангіогенезом.

2. Фармацевтична комбінація за п. 1, у якій антагоніст принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, являє собою антагоніст src, lck, lyn або fyn.

3. Фармацевтична комбінація за п. 1 або 2, у якій антагоніст принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, додатково є антагоністом принаймні одного комплексу залежної від цикліну кінази й специфічним для неї цикліном або вірусним цикліном, такого як CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 й CDK9 і специфічні для них цикліни A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I й K, або інгібітором паракринової секреції IL-6.

4. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-3, де комбінований препарат призначений для застосування при лікуванні онкологічних захворювань, таких як злоякісні неоплазії людини.

5. Фармацевтична комбінація за п. 4, де комбінований препарат призначений для застосування при лікуванні щільних пухлин.

6. Фармацевтична комбінація за п. 5, де комбінований препарат призначений для застосування при лікуванні форм раку сечостатевої системи, раку легені, форм раку шлунково-кишкового тракту, раку голови й шиї, злоякісних мезотеліом, раку молочної залози, злоякісної міеломи або сарком кісткової й м'яких тканин.

7. Фармацевтична комбінація за п. 4, де комбінований препарат призначений для застосування при лікуванні гематологічних неоплазій.

(13) C2

(11) 86586

(19) UA

8. Фармацевтична комбінація за п. 7, де комбінований препарат призначений для застосування при лікуванні резистентної множинної мієломи або множинної мієломи, яка знаходиться на стадії рецидиву, гострого або хронічного мієлогенного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому або гострого лімфобластного лейкозу.

9. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-3, де комбінований препарат призначений для застосування при лікуванні неонкологічних захворювань, таких як діабетична ретинопатія, ревматоїдний артрит або псоріаз.

10. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-9, у якій антагоніст принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, являє собою сполуку, вибрану з ряду, який включає:

(А) (Z)-3-(1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)феніламіно)-1-фенілметил)-2-індолінон;

(Б) (Z)-3-(1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-пропіонаміно)феніламіно)-1-фенілметил)-2-індолінон;

(В) (Z)-3-(1-(4-(диметиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(бутилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Г) (Z)-3-(1-(4-(диметиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Д) (Z)-3-(1-(4-(N-метилсульфоніл)-N-(2-диметиламіноетил)аміно)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Е) (Z)-3-(1-(4-(бутиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Є) (Z)-3-(1-(4-(піролідин-1-ілметил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Ж) (Z)-3-(1-(4-(діетиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(З) (Z)-3-(1-(4-(діетиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(N-(3-хлорбензил)карбамоїл)-2-індолінон;

(И) (Z)-3-(1-(4-(діетаноламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(бутилкарбамоїл)-2-індолінон;

(І) (Z)-3-(1-(4-(диметиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(N-(3-хлорбензил)карбамоїл)-2-індолінон;

(І) (Z)-3-(1-(4-(N-ацетил-N-(2-диметиламіноетил)аміно)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(N-(3-хлорбензил)карбамоїл)-2-індолінон;

(И) (Z)-3-(1-(4-(бутиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(N-(3-хлорбензил)карбамоїл)-2-індолінон;

(К) (Z)-3-(1-(4-(диметиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(Л) (Z)-3-(1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(М) (Z)-3-(1-(4-(етиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(Н) (Z)-3-(1-(4-(1-метилімідазол-2-іл)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(О) (Z)-3-(1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл)-N-метиламіно)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(П) (Z)-3-(1-(4-(метиламінометил)аніліно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(Р) (Z)-3-(1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон; і

(С) 4-(4-бром-2-фтораніліно)-6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)хіназолін; або її поліморф, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль.

11. Фармацевтична комбінація за п. 10, у якій антагоніст принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, являє собою 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон або його поліморф, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль.

12. Фармацевтична комбінація за п. 11, у якій антагоніст принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, являє собою моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону.

13. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-12, у якій додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибраний з ряду, який включає: синтетичні низькомолекулярні антагоністи VEGF-рецептора, низькомолекулярні антагоністи рецептора фактора росту, інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину або будь-яких інших протеїн-тирозинкіназних рецепторів, які не класифікуються як синтетичні низькомолекулярні сполуки, інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину або будь-яких інших протеїн-тирозинкіназних рецепторів, які являють собою злиті білки, сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікуються як алкілувальні агенти або похідні платини, сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікуються як антрацикліни, інтеркалятори ДНК або перехреснозшиваючі ДНК агенти (включаючи сполуки, які зв'язують малу борозенку в спіралі ДНК), антиметаболіти, антибіотики, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичні або синтетичні антибіотики типу блеоміцину, інгібітори ферментів, які беруть участь у транскрипції ДНК, і насамперед інгібітори топоізомерази I або топоізомерази II, агенти, які модифікують хроматин, інгібітори мітозу, антимітотичні агенти, інгібітори клітинного циклу, інгібітори протеосоми, ферменти, гормони, антагоністи гормонів, інгібітори гормонів або інгібітори біосинтезу стероїдів,

стероїди, цитокіни, специфічні для гіпоксії цитотоксини, інгібітори цитокінів, лімфокіни, антитіла до цитокінів, агенти, які застосовують в пероральних або парентеральних стратегіях індукції толерантності, підтримуючі агенти, хімічні агенти, які сенсibilізують дію радіації й захищають від неї, лікарські засоби, які фотохімічно активуються, синтетичні полі- або олігонуклеотиди, необов'язково модифіковані або кон'юговані, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, цитотоксичні антибіотики, антитіла до поверхневих молекул ракових клітин, інгібітори металопротеїназ, метали, інгібітори онкогенів, інгібітори транскрипції генів або трансляції РНК або експресії білків, комплекси рідкісноземельних елементів або фотохіміотерапевтичні агенти.

14. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-13, у якій додатковий хімотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибирають із ряду, який включає: низькомолекулярні антагоністи VEGF-рецептора, такого як раталаніб (PTK-787/ZK222584), SU-5416, SU-6668, SU-11248, SU-14813, AZD6474, AZD-2171, CP-547632, CEP-7055, AG-013736, IM-842 або GW-786034, біфункціональний антагоніст EGFR/HER-2, такий як гефітініб, ерлотиніб, CI-1033 або GW-2016, антагоніст EGFR, такий як іресса (ZD-1839), тарцева (OSI-774), PKI-166, ЕКВ-569, HKI-272 або херцептин, антагоніст активованої мітогеном протеїнкінази (MAPK), такий як BAY-43-9006 або BAY-57-9006, похідне хіназоліну, таке як 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін або 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(гомоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-[(S)-тетрагідрофуран-3-іл)окси]хіназолін або його фармацевтично прийнятна сіль, антагоніст протеїнкіназного рецептора, який не класифікується як синтетична низькомолекулярна сполука, такий як атрасентан, ритуксимаб, цетуксимаб, Avastin® (бевацизумаб), IMC-1C11, ербітукс (C-225), DC-101, EMD-72000, вітаксин, іматиніб, інгібітор протеїн-тирозинкіназного рецептора, який являє собою злитий білок, такий як VEGFtrap, алкілувальний агент або похідне платини, таке як мелфалан, циклофосфамід, оксазафосфорин, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, сатраплатин, тетраплатин, іпроплатин, мітоміцин, стрептозоцин, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), бусульфан, іфосфамід, стрептозоцин, тіотепа, хлорамбуцил, азотні похідні гірчичного газу (такі як мехлоретамін), етиленімінове похідне, алкілсульфонат, даунорубіцин, доксорубіцин (адриаміцин), ліпосомний доксорубіцин (доксил), епірубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон, амсакрин, дактиноміцин, дистаміцин або їх похідні, нетропсин, пібензімол, мітоміцин, CC-1065, дуокарміцин, мітраміцин, хромміцин, олівоміцин, фталаніліди, такі як пропамідин або стилбамідин, антраміцин, азиридин або нітросечовина і її похідне, піримідиновий або пуриновий аналог або антагоніст, або інгібітор нуклеозиддифосфатредуктази, такий як цитарабін, 5-фторурацил (5-FU), гірчичний газ урацилу, флуда-

рабін, гемцитабін, капецитабін, меркаптопурин, кладрибін, тіогуанін, метотрексат, пентостатин, гідроксисечовина або фоліева кислота, флеоміцин, блеоміцин або його похідні або солі, CNRP, BZPP, МТРР, ВАРР, лібломіцин, акридин або його похідне, рифаміцин, актиноміцин, адрамицин, камптотецин, такий як іринотекан (камптосар) або топотекан, амсакрин і його аналог, трициклічний карбоксамід, інгібітор гістондеацетилази, такий як SAHA, MD-275, трихостатин А, CBHA, LAQ824 або валпронова кислота, протираковий лікарський засіб рослинного походження, такий як паклітаксел (таксол), доцетаксел або такотер, алкалоїд Vinca, такий як навелбін, вінбластин, вінкрисдин, віндесин або вінорелбін, алкалоїд трополону, такий як колхіцин або його похідні, макролід, такий як майтансин, ансамітоцин або ризоксин, антиміотичний пептид, такий як фомопсин або доластатін, епіподофілотоксин або похідне подофілотоксину, таке як етопосид або теніпосид, стеганадин й антиміотичне карбаматне похідне, таке як комбретастанін або амфетиніл, прокарбазин, інгібітор протеосоми, такий як бортезоміб, фермент, такий як аспарагіназа, пегільована аспарагіназа (ПЕГ-аспарагіназа) або інгібітор тимідинфосфорилази, гестаген або естроген, такий як естрамустин (Т-66) або мегестрол, антиандроен, такий як флутамід, касодекс, анандрон або ципротерону ацетат, інгібітор ароматази, такий як аміноглутетимід, анастрозол, форместан або летрозол, аналог GNRH, такий як леупрорелін, бусерелін, гoserелін або трипторелін, антиестроген, такий як тамоксифен або його цитрат, дролоксифен, триоксифен, ралоксифен або зиндоксифен, похідне 17 β-естрадіолу, таке як ICI 164,384 або ICI 182,780, аміноглутетимід, форместан, фадрозол, фінастерид, кетоконазол, антагоніст LH-RH, такий як леупролід, стероїд, такий як преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, буденосид, флуокортолон або триамцинолон, інтерферон, такий як β-інтерферон, інтерлейкін, такий як IL-10 або 12, антитіло до TNF α, таке як етанерцепт, імуномодулятор, такий як талідомід, його R- і S-енантіомери і його похідні, або ревимід (CC-5013), антагоніст лейкотриєну, мітоміцин С, азиридохінон, такий як BMY-42355, AZQ або EO-9, 2-нітроімідазол, такий як мізонідазол, NLP-1 або NLA-1, нітроакридин, нітрохінолін, нітропіразолоакридин, «біфункціональну» азотовмісну ароматичну сполуку, таку як RSU-1069 або RB-6145, N-оксид азотовмісного похідного гірчичного газу, такий як нітромін, комплекс із металом азотовмісного похідного гірчичного газу, антитіло до CD3 або до CD25, агент, індукуючий толерантність, біфосфонат або його похідне, таке як мінодренова кислота або її похідні (YM-529, Ono-5920, YH-529), моногідрат золедренової кислоти, гідрат натрійбандронату, динатрійклодронату, нітроімідазол, такий як метронідазол, місонідазол, бензнідазол або німоразол, нітроарильне похідне, таке як RSU-1069, нітроксил або N-оксид, такий як SR-4233, галогенований аналог піримідину, такий як бромдезоксіуридин, йоддезоксіуридин, тіофосфат, такий як WR-2721, фотохімічно активований лікарський засіб, такий як порфімер, фотофрин, похідне

бензопорфірину, похідне феофорбиду, мероціанін 540 (MC-540) або етіопорпурин олова, антиматрична або антисмислова РНК або ДНК, така як облімерсен, нестероїдний протизапальний лікарський засіб, такий як ацетилсаліцилова кислота, месалазин, ібупрофен, напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, фенбуфен, кетопрофен, індопрофен, пірпрофен, карпрофен, оксапрозин, пранопрופן, міропрофен, тіоксапрофен, супрофен, алмінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, набуметон, диклофенак, фенклофенак, алклофенак, бромфенак, ібуфенак, ацеклофенак, ацетеметацин, фентіаза, кліданак, етодолак, окспінак, мефенамінова кислота, меклофенамінова кислота, флуфенамова кислота, ніфлумінова кислота, толфенамова кислота; дифлунісал, флуфенісал, піроксикам, теносикам, лорноксикам, німесулід, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, або фармацевтично прийнятна сіль нестероїдного протизапального лікарського засобу, цитотоксичний антибіотик, антитіло до поверхневих молекул ракових клітин, таке як аполізумаб або 1D09C3, інгібітор металопротеїназ, такий як TMP-1, TIMP-2, цинк, інгібітор онкогенів, такий як P53 або Rb, комплекси рідкісноземельних елементів, такі як гетероциклічний комплекс лантанідів, фотохіміотерапевтичний агент, такий як PUVA, інгібітор комплексу факторів транскрипції ESX/DRIP130/Sur-2, інгібітор експресії HER-2, такий як модулятор білка теплового шоку HSP90 гелданаміцин і його похідне 17-аліламіногелданаміцин або 17-AAG, або терапевтичний агент, вибраний з IM-842, тетратіомолібдату, скваламіну, комбрестатину A4, TNP-470, маримастату, неовастату, бікалутаміну, абареліксу, ореговомуабу, мітумомуабу, TLK-286, алемтузумабу, ібри-томомуабу, темозоломиду, денілейкіну дифтитоксу, альдеслейкіну, дакарбазину, флоксуридину, плікаміцину, мітотану, піпоброману, плікаміцину, тамлоксифену або тестолактону.

15. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-14, у якій додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибраний з ряду, який включає протираковий лікарський засіб рослинного походження, такий як паклітаксел (таксол), доцетаксел або таксотер, алкалоїд Vinca, такий як навелубін, вінбластин, вінкрисдин, віндесин або вінорелбін, алкілувальний агент або похідне платини, таке як мелфалан, циклофосфамід, оксазафосфорин, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, сатраплатин, тетраплатин, іпроплатин, мітоміцин, стрептозоцин, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), бусульфен, іфосфамід, стрептозоцин, тіотепа, хлорамбуцил, азотне похідне гірчиного газу, таке як мехлоретамін, імуномодулятор, такий як талідомід, його R- і S-енантіомери і його похідні, або ревимід (CC-5013), етиленімінне похідне, алкілсульфонат, даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), ліпосомний доксорубіцин (доксил), епірубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон, амсакрин, дактиноміцин, дистаміцин або їх похідні, нетропсин, пібензімол, мітоміцин, CC-1065, дуокарміцин, мітраміцин, хромміцин, олівоміцин, фталанлід,

такий як пріопамідин або стилбамідин, антраміцини, азиридици або нітросечовина і її похідне, піримідиновий або пуриновий аналог або антагоніст, або інгібітор нуклеозидифосфатредуктази, такий як цитарабін, 5-фторурацил (5-FU), гірчичний газ урацилу, флударабін, гемцитабін, капецитабін, меркаптопурин, кладрибін, тіогуанін, метотрексат, пентостатин, гідроксисечовина або фолієва кислота, акридин або його похідне, рифаміцин, актиноміцин, адраміцин, камптотецин, такий як іринотекан (камптосар) або топотекан, амсакрин або його аналог, трициклічний карбоксамід, інгібітор гістодеацетилази, такий як SANA, MD-275, трихостатин A, CBHA, LAQ824 або валпронова кислота, інгібітор протеосоми, такий як бортезоміб, низькомолекулярний антагоніст VEGF-рецептора, такий як ваталаніб (PTK-787/ZK222584), SU-5416, SU-6668, SU-11248, SU-14813, AZD-6474, AZD-2171, CP-547632, CEP-7055, AG-013736, IM-842 або GW-786034, антагоніст активованої мітогеном протеїнкінази (MAPK), такий як BAY-43-9006 або BAY-57-9006, біфункціональний антагоніст EGFR/HER-2, такий як гефітініб, ерлотиніб, CI-1033 або GW-2016, антагоніст EGFR, такий як іресса (ZD-1839), тарцева (OSI-774), PKI-166, EKB-569, HKI-272 або герцептин, похідне хіназоліну, таке як 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін або 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(гомоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін або його фармацевтично прийнятна сіль, інгібітор комплексу факторів транскрипції ESX/DRIP130/Sur-2, інгібітор експресії HER-2, такий як модулятор білка теплового шоку HSP90 гелданаміцин і його похідне 17-аліламіногелданаміцин або 17-AAG, антагоніст протеїн-тирозинкіназного рецептора, який не класифікується як синтетична низькомолекулярна сполука, такий як атрабентан, ритуксимаб, цетуксимаб, Avastin® (бевацизумаб), IMC-1C11, ербітукс (C-225), DC-101, EMD-72000, вітаксин, іматиніб, або антитіло до поверхневих молекул ракових клітин, таке як аполізумаб або 1D09C3.

16. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-15, у якій додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибраний з хіназолінового похідного, такого як 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін або його фармацевтично прийнятна сіль.

17. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-15, у якій додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибраний з дималеату 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну, його таутомерів або стереоізомерів.

18. Фармацевтична комбінація за будь-яким з пп. 1-15, у якій додатковий хіміотерапевтичний агент

або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибирають із 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(гомоморфолін-4-

іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]хіназоліну або його фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід стосується способу лікування захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, який полягає в тому, що індивідуумі, який має потребу в такому лікуванні, спільно вводять ефективні кількості й/або індивідуума, який має потребу в такому лікуванні, піддають комбінованій терапії, застосовуючи ефективні кількості:

(I) відібраного (певного) антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора; і

(II) принаймні додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента; і/або

(III) радіотерапевтичного або радіоімунотерапевтичного агента.

Даний винахід стосується також прийнятних фармацевтичних композицій, які містять ефективні кількості:

(I) певного антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора; і

(II) принаймні додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента,

і необов'язково адаптовані для комбінованої терапії з використанням радіотерапії або радіоімунотерапії, яка представляє собою комбіновану композицію, яка призначена для одночасного, окремого або послідовного застосування з метою лікування захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, і насамперед для інгібування росту, виживання й метастазування пухлин.

Даний винахід стосується також спільного застосування ефективних кількостей:

(I) певного антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора; і

(II) принаймні додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента,

для приготування фармацевтичної комбінованої композиції, призначеної для одночасного, окремого або послідовного застосування з метою лікування захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, і насамперед для інгібування росту, виживання й метастазування пухлин, необов'язково в сполученні зі спільним лікуванням за допомогою радіотерапії або радіоімунотерапії.

Даний винахід стосується також застосування ефективної кількості селективного антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора для приготування фармацевтичної композиції, адаптованої

для одночасного, окремого або послідовного спільного лікування в сполученні з радіотерапією або радіоімунотерапією захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, і насамперед для інгібування росту, виживання й метастазування пухлин.

В останнє десятиліття була охарактеризована біологічна активність деяких типів і підтипів сімейства протеїн-тирозин-кіназних рецепторів, таких, наприклад, як рецептор епідермального фактора росту EGFR і його підтипів ErbB-2 й ErbB-4 (Brignola й ін., *Journal of Biological Chemistry*, т. 277, №2, 2002, стор.1576-1585) або рецепторів судинного ендотеліального фактора росту VEGFR 1-3, а також ліганду VEGF і його чотирьох підтипів, відомих до теперішнього часу (Jung та ін., *European Journal of Cancer*, т. 38, 2002, стор.1133-1140). В аналогічних раніше проведених дослідженнях встановлено, що понадекспресія деяких вказаних рецепторів відбувається при багатьох формах раку. Наприклад, експериментально доведено, що епідермальний фактор росту EGF діє як фактор росту в пухлинах, а судинний ендотеліальний фактор росту VEGF є одним з найбільш широко розповсюджених медіаторів ангіогенезу пухлин, які відіграють важливу роль для росту й метастазування щільних пухлин. Тому вивчалися інгібітори цих рецепторів, і усе ще триває їх дослідження з метою застосування для лікування раку (Cerrington й ін., *Advances in Cancer Research*, Academic Press 2000, стор. 1-38).

У сучасних дослідженнях запропоновано також об'єднувати декілька антагоністів рецепторів або додатково застосовувати їх у сполученні з хіміотерапевтичним агентом або радіацією. Наприклад, в WO 02/070008 запропоновано об'єднувати антагоніст, специфічний для VEGF-рецептора, з антагоністом, специфічним для EGF-рецептора, необов'язково в сполученні з радіацією або хіміотерапевтичним агентом для інгібування росту пухлин. Як приклад прийнятних специфічних антагоністів в WO 02/070008 запропоновані моноклональні антитіла до VEGF-рецептора й моноклональні антитіла до EGF-рецептора.

Таким чином, цілий ряд антагоністів протеїн-тирозин-кіназного рецептора в цей час пройшли клінічні випробування з метою лікування раку (див., наприклад, *Expert Opinion Review of Laid & Cherrington in Expert Opin. Invest. Drugs*, т. 12, №1, 2003, стор.51-64). Однак необхідна ефективність цих субстанцій при їх застосуванні індивідуально або в сполученні з іншими формами терапії раку при лікуванні онкологічних захворювань поки не досягнута або через відсутність додаткової дії в порівнянні зі стандартною терапією, або через виявлення неприйнятних побічних дій.

Наприклад, недавно опубліковані дані про те, що інгібітор ангіогенезу, який вже пройшов клінічні випробування, у тому числі в сполученні з хіміотерапією, а саме інгібітор SU5416, розроблений фірмою Pharmacia для лікування раку, має серйозну побічну дію, таку як випадки тромбоемболії (Ken Garber й Ann Arbor, Nature Biotechnology, т. 20, листопад 2002, стор.1067-1068).

Для лікування захворювань онкологічної природи вже запропонований цілий ряд хіміотерапевтичних агентів, які можна застосовувати для монотерапії (лікування за допомогою одного агента) або комбінованої терапії (одночасна, окрема або послідовна обробка з використанням декількох агентів), і/або які можна поєднувати з радіотерапією або радіоімунотерапією. У цьому контексті хіміотерапевтичний агент являє собою сполуку, яка зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичну або синтетичну хімічну сполуку, яка сама по собі або за допомогою додаткової активації, наприклад за допомогою радіації у випадку радіоімунотерапії, інгібує або знищує клітини, які ростуть, і яку можна застосовувати або яка може бути показана для застосування при лікуванні захворювань онкологічної природи, які також називаються різними формами раку. У літературі ці агенти, як правило, класифікують на основі їх механізму дії. У цьому плані як посилання можна використовувати, наприклад, класифікацію, запропоновану в «Cancer Chemotherapeutic Agents», American Chemical Society, 1995, під ред. W.O.Foye.

Так, у контексті даного винаходу найбільший інтерес представляють наступні класи хіміотерапевтичних агентів (але, не обмежуючись ними): • синтетичні низькомолекулярні антагоністи VEGF-рецептора;

- низькомолекулярні антагоністи рецептора фактора росту (GF);

- інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину або будь-яких інших протеїн-тирозин-кіназних рецепторів, які не класифікують як синтетичні низькомолекулярні сполуки;

- інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину або будь-яких інших протеїн-тирозин-кіназних рецепторів, які являють собою злиті білки;

- сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як алкілувальні агенти або похідні платини;

- сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як антрацикліни, інтеркалятори ДНК або перехреснозшиваючі ДНК агенти;

- антиметаболіти;

- антибіотики, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичні або

- синтетичні антибіотики типу блеоміцину (БЛМ-група антибіотиків);

- інгібітори ферментів, які беруть участь у транскрипції ДНК, насамперед інгібітори топоізомерази I або топоізомерази II;

- агенти, які модифікують хроматин;

- інгібітори мітозу, антимітотичні агенти або інгібітори клітинного циклу;

- інгібітори протеосоми;

- ферменти;

- гормони, антагоністи гормонів або інгібітори гормонів або інгібітори біосинтезу стероїдів;

- стероїди;

- цитокіни, специфічні для гіпоксії цитотоксини, інгібітори цитокінів, лімфокіни, антитіла до цитокінів або агенти, які застосовують в пероральних або парентеральних стратегіях індукції толерантності;

- підтримуючі агенти;

- хімічні агенти, які сенсibiliзують дію радіації й захищають від неї;

- лікарські засоби, які фотохімічно активуються

;

- синтетичні полі- або олігонуклеотиди;

- інші хіміотерапевтичні агенти, або агенти, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичні або синтетичні терапевтичні агенти, такі як цитотоксичні антибіотики, антитіла до поверхневих молекул ракових клітин, інгібітори металопротеїназ, інгібітори онкогенів, інгібітори транскрипції генів або трансляції РНК, або експресії білків, або комплекси рідкісноземельних елементів.

Для комбінованої терапії представляють інтерес також інші класи сполук, які поки ще не класифікуються як хіміотерапевтичні агенти, які представляють собою агенти, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичні або синтетичні терапевтичні агенти, такі як нестероїдні протизапальні лікарські засоби, насамперед інгібітори циклооксигенази (COX) і більш конкретно інгібітори COX-2.

Навіть із урахуванням того, що концепція спільного застосування декількох терапевтичних агентів уже є відомою, і різні типи комбінованої терапії вже знаходяться на стадії вивчення й клінічних дослідів, дотепер зберігається необхідність у розробці нових й ефективних терапевтичних агентів для лікування захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, і усе ще зберігається необхідність у розробці додаткових комбінацій, які можуть підвищувати ефективність і знижувати побічні дії.

Ці захворювання можуть мати онкологічну природу й включати всі типи злоякісних неоплазій або різних форм раку або мати неонкологічну природу, наприклад, являти собою діабетичну ретинопатію, ревматоїдний артрит або псоріаз.

При створенні винаходу було встановлено, що спільне введення індивідууму, який має потребу в такому лікуванні, ефективних кількостей й/або використання комбінованої терапії для індивідуума, який має потребу в такому лікуванні, з використанням ефективних кількостей:

(I) певного антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора; і

(II) принаймні додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента; і/або в сполученні з

(III) радіотерапією або радіоімунотерапією,

для індивідуума, який має потребу в такому лікуванні, несподівано має переваги при лікуванні захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, з погляду високої ефективності в порівнянні із введенням будь-якої із цих субстанцій індивідуально й/або з лікуванням за допомогою радіотерапії або радіоімунотерапії.

При створенні винаходу було встановлено також, що таке спільне введення або комбінована терапія є особливо ефективними, якщо певний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора являє собою антагоніст принаймні одного з рецепторів, вибраних з ряду, який включає VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit.

При створенні винаходу було встановлено також, що таке спільне введення або комбінована терапія є особливо ефективними, якщо певний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора являє собою антагоніст принаймні одного з рецепторів, вибраних з ряду, який включає VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, і також являє собою антагоніст із src-сімейства тирозинкіназ, насамперед src, lck, lyn й fyn, і/або також антагоніст принаймні одного комплексу залежної від цикліну кінази й специфічного для неї цикліну або вірусного цикліну, такого як CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 й CDK9 і специфічні для них цикліни A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I й K, і/або також інгібітор паракринові секреції IL-6.

При створенні винаходу було встановлено також, що захворювання, які можна лікувати за допомогою комбінації, запропонованої в даному винаході, являють собою всі типи захворювань, які зв'язані із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, вони можуть мати онкологічну природу, наприклад, всі типи злоякісних неоплазій або різних форм раку, або мати неонкологічну природу, наприклад, являти собою діабетичну ретинопатію, ревматоїдний артрит або псоріаз.

При створенні винаходу було встановлено також, що спільне лікування, запропоноване в даному винаході, є особливо ефективним для інгібування росту, виживання й метастазування пухлин.

При створенні винаходу було встановлено також, що спільне лікування, запропоноване в даному винаході, є особливо ефективним при застосуванні певних діючих речовин, певних доз і певних форм лікарських засобів.

Таким чином, даний винахід стосується способу лікування захворювань, які зв'язані із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, який полягає в тому, що одночасно, окремо або послідовно спільно вводять ефективні кількості:

(I) антагоніста принаймні одного рецептора, вибраного з ряду, який включає VEGFR 1 - 3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який додатково є антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі, і

(II) принаймні додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента;

у формі об'єднаної композиції, необов'язково адаптованої для спільного застосування з радіотерапією або радіоімунотерапією з метою лікування індивідуума, який має потребу в такому лікуванні.

Даний винахід стосується також способу лікування захворювань, які зв'язані із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, який полягає в тому, що одночасно, окремо або послідовно спільно вводять ефективні кількості антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з ряду, який включає VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який додатково є антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі в сполученні з радіотерапією або радіоімунотерапією.

Антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора, застосовуваний у способі, запропонованому в даному винаході, переважно являє собою антагоніст принаймні одного з рецепторів, вибраних з ряду, який включає VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR, c-Kit, і також антагоніст представника src-сімейства тирозинкіназ і насамперед src, lck, lyn або fyn.

В іншому переважному варіанті здійснення винаходу антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора може додатково бути антагоністом принаймні одного комплексу залежної від цикліну кінази й специфічним для неї цикліном або вірусним цикліном, такого як CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 й CDK9 і специфічні для них цикліни A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I й K, і/або додатково бути інгібітором паракринові секреції IL-6.

Відповідно до одного із переважних варіантів здійснення винаходу антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора вибирають із сполук, які мають специфічність.

Додатковий хіміотерапевтичний агент або агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент, який застосовують у способі, запропонованому в даному винаході, може являти собою будь-який доступний хіміотерапевтичний агент або агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент і більш конкретно хіміотерапевтичний агент, який звичайно застосовують для лікування раку. Переважні хіміотерапевтичні агенти вибирають із наступних груп: синтетичні низькомолекулярні антагоністи VEGF-рецептора, низькомолекулярні антагоністи рецептора фактора росту (GF), інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину або будь-яких інших протеїн-тирозин-кіназних рецепторів, які не класифікуються як синтетичні низькомолекулярні сполуки, інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину, які не являють собою злиті білки, сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими

кислотами і які класифікують як алкілувальні агенти або похідні платини, сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як антрацикліни, інтеркалятори ДНК (включаючи сполуки, які зв'язують малу борозенку в спіралі ДНК) або перехреснозшиваючі ДНК агенти, антиметаболіти, антибіотики, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичні або синтетичні антибіотики типу блеоміцину (БЛМ-група антибіотиків), інгібітори ферментів, які беруть участь у транскрипції ДНК, насамперед інгібітори топоізомерази I або топоізомерази II, агенти, які модифікують хроматин, інгібітори мітозу, антимиотичні агенти або інгібітори клітинного циклу, інгібітори протеосом, ферменти, гормони, антагоністи гормонів або інгібітори гормонів або інгібітори біосинтезу стероїдів, стероїди, цитокіни, специфічні для гіпоксії цитотоксини, інгібітори цитокінів, лімфокіни, антитіла до цитокінів або агенти, застосовувані в стратегіях індукції пероральної або парентеральної толерантності, підтримуючі агенти, хімічні агенти, які сенсibiliзують дію радіації й захищають від неї, лікарські засоби, які фотохімічно активуються, синтетичні полі- або олігонуклеотиди, необов'язково модифіковані або кон'юговані, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, цитотоксичні антибіотики, антитіла до поверхневих молекул ракових клітин, інгібітори металопротеїназ, метали, інгібітори онкогенів, інгібітори транскрипції генів або трансляції РНК або експресії білків, комплекси рідкісноземельних елементів або фотохімотерапевтичні агенти.

Відповідно до одного із переважних варіантів здійснення винаходу з хімотерапевтичних агентів або агентів, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичних або синтетичних терапевтичних агентів переважними є сполуки, які мають специфічність.

Відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу захворювання, яке підлягає лікуванню за допомогою способу, запропонованого в даному винаході, переважно являє собою онкологічне захворювання. У переважному варіанті здійснення винаходу захворювання вибирають із цільних пухлин, таких як форми раку сечостатевої системи (наприклад, рак передміхурової залози, форми раку нирки, раку сечового міхура), форми раку гінекологічних органів (наприклад, форми раку яєчників, раку шийки матки, раку ендометрію), рак легені, форми раку шлунково-кишкового тракту (наприклад, колоректальні форми раку, рак підшлункової залози, рак шлунка, форми раку стравоходу, печінково-клітинний рак, холангіоцелюлярні форми раку), рак голови й шиї, злоякісна мезотеліома, рак молочної залози, злоякісна меланома або саркоми кісткової й м'яких тканин, і гематологічні неоплазії, такі як множинна мієлома, гострий мієлогенний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, мієлодиспластичний синдром і гострий лімфобластний лейкоз. У переважному варіанті здійснення винаходу хвороба являє собою чутливий до гормонів або резистентний до гормонів рак передміхурової залози, карциному яєчника або дрібноклітинний рак легені.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу захворювання, яке підлягає лікуванню за допомогою способу, запропонованого в даному винаході, являє собою неонкологічне захворювання, таке як діабетична ретинопатія, ревматоїдний артрит або псоріаз.

Таким чином, більш висока ефективність способів, запропонованих у винаході, насамперед заснована на адитивній і синергетичній дії спільного лікування або на підвищеній переносимості лікування пацієнтом, наприклад через введення більш низьких доз застосовуваних терапевтичних агентів.

Несподівані вказані вище переваги можуть бути також результатом більш ефективної індукції апоптозу хімотерапевтичним агентом, оскільки опосередковуваний пухлиною конститутивно активний сигнал виживання протеїн-тирозин-кіназного рецептора інгібується певним антагоністом протеїн-тирозин-кіназного рецептора.

У випадку застосування антагоніста протеїн-тирозин-кіназних рецепторів або інгібітора інших медіаторів, які беруть участь в ангіогенезі, таких як судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактори судинної проникності, основний фактор росту фібробластів (bFGF), інтерлейкін (IL-6) або інтерлейкін-8 (IL-8), епідермальний фактор росту (EGF) або фактор росту, отриманий із тромбоцитів (PDGF), переваги способу й композиції, запропонованих у даному винаході, обумовлені цілеспрямованим лікуванням або тільки зв'язаною з пухлиною судинної сітки органа, а не самої пухлини, або сполученням такого лікування з лікуванням самої пухлини, для того, щоб перешкоджати забезпеченню енергією пухлинних клітин.

Іншою перевагою є індукція або відновлення чутливості до хімотерапевтичного агента, що очікується в пацієнтів при лікуванні комбінацією, яка містить хімотерапевтичні агенти, чутливість до яких знижена в процесі лікування, і антагоніста VEGFR. Це насамперед стосується пацієнтів, які страждають від резистентної множинної мієломи, і лікування з використанням стероїдів як хімотерапевтичного агента. Очікується, що спільне лікування стероїдами й антагоністом VEGFR повинне відновлювати чутливість пацієнта, який страждає від резистентної множинної мієломи до стероїдів.

Згідно із даним винаходом мається на увазі, що комбінований препарат, який має синергетичну дію, містить кількість певного антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі цієї діючої речовини й кількість додаткового хімотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента, і/або застосовується в сполученні з радіотерапією або радіоімунотерапією, де кількість самих індивідуальних терапевтичних агентів недостатня для досягнення терапевтичної дії, яка досягається при введенні комбінації вказаних терапевтичних агентів, і де спільні дії вказаних кількостей терапевтичних агентів перевершують суму терапевтичних дій, які можуть досягатися при ви-

користанні таких кількостей індивідуальних терапевтичних агентів.

Іншим об'єктом даного винаходу є також фармацевтична комбінація для лікування захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангиогенезом, яка містить певний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора й інший хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент, і/або яка застосовується в сполученні з радіотерапією або радіоімунотерапією, що представляє собою комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного застосування для лікування захворювань необов'язково в сполученні з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами й/або носіями.

Ще одним об'єктом даного винаходу є також набір, який представляє собою фармацевтичний комбінований препарат для лікування захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангиогенезом, який включає терапевтично ефективну кількість певного антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі й терапевтично ефективну кількість додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента, який відрізняється тим, що антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора знаходиться в першому відсіку, а додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент знаходиться в другому відсіку, так, щоб було можна здійснювати одночасне, окреме або послідовне введення пацієнтові, що має потребу в цьому, вказаний набір, який представляє собою фармацевтичний комбінований препарат, необов'язково адаптований для спільного застосування з радіотерапією або радіоімунотерапією.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу в кожному відсіку набору, який представляє собою фармацевтичний комбінований препарат, кожна діюча речовина знаходиться у вигляді композиції, призначеної для перорального застосування.

Таким чином, ще одним об'єктом даного винаходу є застосування селективного антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора в сполученні з додатковим хіміотерапевтичним агентом або терапевтичним агентом, який зустрічається в природних умовах, або напівсинтетичним або синтетичним терапевтичним агентом й/або адаптованого для спільного застосування з радіотерапією або радіоімунотерапією, для приготування фармацевтичного комбінованого препарату, який призначений для лікування вказаних вище захворювань або показань.

У контексті даного винаходу ефективні кількості терапевтичних агентів й/або терапевтичного лікування із застосуванням радіотерапії або радіо-

імунотерапії означають кількості агентів й/або лікування із застосуванням радіотерапії або радіоімунотерапії, які є ефективними для досягнення терапевтичної дії при їх спільному застосуванні.

Захворювання

Як вже відзначалося вище, до захворювань, які можна лікувати за допомогою комбінації, запропонованої в даному винаході, належать всі типи захворювань, які зв'язані із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангиогенезом, які можуть мати онкологічну природу, наприклад, всі типи злоякісних неоплазій або різних форм раку, або мати неонкологічну природу, наприклад, являти собою діабетичну ретинопатію, ревматоїдний артрит або псоріаз. З різних форм раку конкретними специфічними цільовими показаннями є щільні пухлини, такі як форми раку сечостатевої системи (наприклад рак передміхурової залози, форми раку нирки, раку сечового міхура), форми раку гінекологічних органів (наприклад, форми раку яєчників, раку шийки матки, раку ендометрію), рак легені, форми раку шлунково-кишкового тракту (наприклад, форми колоректального раку, рак підшлункової залози, рак шлунка, форми раку стравоходу, печінково-клітинний рак, холангіоцелюлярні форми раку), рак голови й шиї, злоякісна мезотеліома, рак молочної залози, злоякісна меланома або саркоми кісткової й м'яких тканин, і гематологічні неоплазії, такі як множинна мієлома, гострий мієлогенний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, мієлодиспластичний синдром і гострий лімфобластний лейкоз.

Згідно із даним винаходом спільне лікування є особливо ефективним для інгібування росту, виживання й метастазування пухлин.

Важливим аспектом комбінованої терапії є лікування чутливого до гормонів або резистентного до гормонів раку передміхурової залози, раку яєчника, недрібноклітинного раку легені, дрібноклітинного раку легені або множинної мієломи.

Певний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора

Як вже зазначалося вище, до певних антагоністів протеїн-тирозин-кіназного рецептора, які можна застосовувати згідно із даним винаходом, належать всі субстанції, які інгібують стимуляцію або активацію протеїн-тирозин-кіназного рецептора за допомогою ліганду протеїн-тирозин-кіназного рецептора. У випадку протеїн-тирозин-кіназного рецептора, який належить до сімейства рецепторів факторів росту, інгібування стимуляції або активації інгібує ріст клітин, які експресують рецептор. Деякі приклади рецепторів факторів росту, які беруть участь в онкогенезі, включають рецептори епідермального фактора росту (EGFR), судинних ендотеліальних факторів росту (VEGFR), фактор росту, отриманий із тромбоцитів (PDGFR), інсуліноподібний фактор росту (IGFR), фактор росту нервів (NGFR) і фактор росту фібробластів (FGFR).

Поняття «шляхом інгібування стимуляції або активації протеїн-тирозин-кіназного рецептора» означає будь-яке зниження активації рецептора, яке необхідно для повного запобігання або припинення активації рецептора.

Крім того, інгібування стимуляції або активації рецептора в контексті даного винаходу означає інгібування в результаті взаємодії антагоніста й рецептора або його ліганду. «Взаємодія» означає фізичну або хімічну взаємодію між антагоністом і рецептором, достатню для інгібування активності протеїн-тирозин-кінази. Фахівцеві в даній галузі повинно бути очевидно, що приклади таких хімічних взаємодій, які включають асоціацію або зв'язування, добре відомі в даній галузі й до них належить ковалентне зв'язування, іонне зв'язування, водневе зв'язування й т.д. між антагоністом і рецептором або його лігандом.

Підвищена стимуляція або активація протеїн-тирозин-кіназного рецептора може бути результатом високих рівнів ліганду, ампліфікації гена рецептора, підвищеної транскрипції рецептора або мутацій, які приводять до порушення регуляції сигналів рецептора. Ампліфікація гена, який кодує рецептор, приводить до збільшення кількості лігандів, які зв'язуються з рецептором, що може додатково стимулювати клітинну проліферацію. Може відбуватися також понадекспресія протеїн-тирозин-кіназного рецептора без ампліфікації гена, що імовірно, зв'язано з мутаціями, які підсилюють транскрипцію, трансляцію мРНК або стабільність білка. Мутанти протеїн-тирозин-кіназного рецептора EGFR-типу до теперішнього часу ідентифіковані в гліомах, недрібноклітинних карциномах легені, карциномах яєчника й карциномах передміхурової залози, які характеризуються наявністю конститутивно активної протеїн-тирозин-кінази, що дозволяє припустити, що при цих формах раку відіграє роль високий рівень активності EGFR, а не понадекспресія EGFR (див., наприклад в Pedersen й ін., *Ann. Oncol.*, том 12 (6), 2001, стор.745-760).

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу певний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора інгібує зв'язування протеїн-тирозин-кіназного рецептора з його лігандом.

Зв'язування ліганду із зовнішнім позаклітинним доменом рецептора стимулює димеризацію рецептора, автофосфорилування рецептора, активацію внутрішнього цитоплазматичного протеїн-тирозин-кіназного домену рецептора й ініціацію багатьох шляхів трансдукції сигналу, які беруть участь у регуляції синтезу ДНК, клітинному поділі, васкулогенезі або ангіогенезі. Таким чином, інгібування, яке викликається присутністю антагоніста, повинне зменшувати цю стимуляцію.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу певний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора безпосередньо зв'язується з рецептором. Антагоніст може зв'язуватися зовні з позаклітинною ділянкою рецептора, що може інгібувати або не інгібувати зв'язування ліганду, або може зв'язуватися всередині із протеїн-тирозин-кіназним доменом. Прикладами таких антагоністів є (але, не обмежуючись ними) біологічні молекули, такі як антитіла (або їх функціональні еквіваленти), специфічні для рецептора, і синтетичні інгібітори кінази, які безпосередньо діють на цитоплазматичний домен рецептора, такі як так звані «низькомолекулярні інгібітори тирозинкінази». Не обмежуючий

обсяг винаходу перелік низькомолекулярних інгібіторів тирозинкінази наведений в оглядовій статті Laid й Cherrington, *Expert Opinion Invest. Drug*, том 12, №1, 2003, зміст якої включений в даний опис як посилання.

Інші антагоністи протеїн-тирозин-кіназного рецептора можна легко виявляти за допомогою добре відомих методів. Певні антагоністи рецептора, які можна застосовувати згідно із даним винаходом, інгібують протеїн-тирозин-кіназну активність рецептора, яка звичайно бере участь у процесі фосфорилування. Таким чином, аналіз фосфорилування можна використовувати, наприклад, для виявлення антагоністів, які можна застосовувати згідно із даним винаходом. Крім того, можна використовувати методи, специфічні для виявлення експресії рецепторів. Вони включають імунохімічний аналіз для виявлення експресії білків, флуоресценцію при здійсненні гібридизації *in situ* для виявлення ампліфікації генів, аналіз конкурентного зв'язування радіолігандів, методи твердофазного блотингу, такі як Нозерн- і Саузерн-блотинг, полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскриптазою й ELISA.

Згідно із даним винаходом селективний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора переважно являє собою антагоніст принаймні одного рецептора, вибраного з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR, c-Kit, і який крім того являє собою антагоніст одного із представників src-сімейства тирозин-кіназ і насамперед src, lck, lyn або fyn, або його поліморф, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль. Певний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора може являти собою також антагоніст принаймні одного комплексу залежної від цикліну кінази й специфічного для неї цикліну або вірусного цикліну, такого як CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 й CDK9 і специфічні для них цикліни A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I й K, і/або також інгібітор паракриновієї секреції IL-6.

Згідно із ще одним варіантом здійснення даного винаходу комбінація активних субстанцій призначена для лікування онкологічних захворювань, що включають ангіогенез.

Ангіогенез пухлини відіграє важливу роль у розвитку злоякісних захворювань людини. Інгібування цього процесу, очевидно, є ідеальною мішенню для терапевтичного втручання при лікуванні раку. Було встановлено, що трансдукція сигналу через рецептор 2 судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR-2) відіграє основну роль у проліферації, виживанні й міграції ендотеліальних клітин при ангіогенезі пухлини.

Для цієї мети створені ефективні низькомолекулярні антагоністи VEGFR-2, які можна вводити пероральним шляхом, що представляють собою нові сполуки, які можна застосовувати для лікування захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, і насамперед як нових агентів для лікування раку. Ці антагоністи є інгібіторами активності рецептора. Деякі із цих антагоністів є також антагоністами інших рецепторів факторів

росту, таких як VEGFR-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR, c-Kit, і, крім того, антагоністами представників src-сімейства тирозинкіназ, таких як src, lck, lyn або fyn.

Ці сполуки описані в WO 02/36564, WO 99/52869, WO 00/18734, WO 00/73297, WO 01/27080, WO 01/27081 й WO 01/32651. Процитовані документи включені в даний опис як посилання відносно будь-яких описаних аспектів, які зв'язані із вказаними конкретними сполуками.

Наведені нижче репрезентативні сполуки всі є комбінованими інгібіторами VEGFR-2 й lck, і їх можна застосовувати згідно із даним винаходом як певний антагоніст протеїн-тирозинкіназного рецептора.

(А) (Z)-3-(1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)феніламіно)-1-фенілметил)-2-індолінон;

(Б) (Z)-3-(1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-пропіонаміно)феніламіно)-1-фенілметил)-2-індолінон;

(В) (Z)-3-(1-(4-(диметиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(бутилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Г) (Z)-3-(1-(4-(диметиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Д) (Z)-3-(1-(4-(N-метилсульфоніл)-N-(2-диметиламіноетил)аміно)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Е) (Z)-3-(1-(4-(бутиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Є) (Z)-3-(1-(4-(піролідін-1-ілметил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(Ж) (Z)-3-(1-(4-(діетиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-індолінон;

(З) (Z)-3-(1-(4-(діетиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(N-(3-хлорбензил)карбамоїл)-2-індолінон;

(И) (Z)-3-(1-(4-(діетиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(бутилкарбамоїл)-2-індолінон;

(І) (Z)-3-(1-(4-(диметиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(N-(3-хлорбензил)карбамоїл)-2-індолінон;

(І) (Z)-3-(1-(4-(N-ацетил-N-(2-диметиламіноетил)аміно)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(N-(3-хлорбензил)карбамоїл)-2-індолінон;

(Й) (Z)-3-(1-(4-(бутиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-5-(N-(3-хлорбензил)карбамоїл)-2-індолінон;

(К) (Z)-3-(1-(4-(диметиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(Л) (Z)-3-(1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(М) (Z)-3-(1-(4-(етиламінометил)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(Н) (Z)-3-(1-(4-(1-метилімідазол-2-іл)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(О) (Z)-3-(1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл)-N-метиламіно)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(П) (Z)-3-(1-(4-(метиламінометил)аніліно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(Р) (Z)-3-(1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)феніламіно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон;

(С) 4-(4-бром-2-фтораніліно)-6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)хіназолін;

а також їх поліморфи, метаболіти й фармацевтично прийнятні солі.

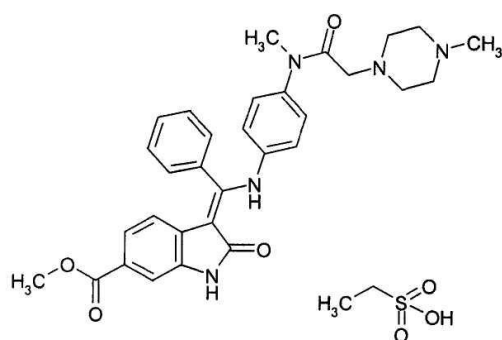
Сполуки (А)-(Б) описані в WO 00/18734, сполуки (В)-(Й) описані в WO 00/73297, сполуки (К)-(Р) описані в WO 01/27081, сполука С описана в WO 01/32651.

Найбільш репрезентативною сполукою є ефективна низькомолекулярна сполука, яку можна вводити пероральним шляхом, і є антагоністом VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR, c-Kit, і, крім того, антагоністом представників src-сімейства тирозинкіназ і насамперед src, lck, lyn або fyn, а також антагоністом комплексу залежних від цикліну кіназ і специфічних для них циклінів або вірусного цикліну, а також інгібітором паракринової секреції IL-6, описана, наприклад в WO 01/27081, як сполука №473, а також її поліморфи, метаболіти й фармацевтично прийнятні солі. Ця сполука, позначена як (Р) у наведеному вище переліку, являє собою 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-[метиламіно)аніліно]-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон.

При порівнянні з іншими наведеними як приклад сполуками вказана сполука є ще особливою переважною через її високу ефективність як інгібітора і її більш сприятливий токсикологічний профіль.

Особливо переважною є сіль моноетансульфонові кислоти цієї сполуки, тобто моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, яка описана, наприклад, у неопублікованій німецькій заявці DE 10233500.1, неопублікованій заявці РСТ/03/07822 і неопублікованій заявці на патент США 10/623971.

Згідно із даними, представленими у заявці DE 10233500.1, неопублікованій заявці РСТ/03/07822 і неопублікованій заявці на патент США 10/623971 моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону має наступну хімічну будову:



Сполука МЕС(Р)

(Моноетансульфонат сполуки (Р))

Цю сполуку можна одержувати спеціально шляхом відповідного вибору умов одержання, переважно у формі кристалічного напівгідрату.

Ця сполука характеризується температурою плавлення $t_{пл}=305\pm 5^{\circ}\text{C}$ (при визначенні за допомогою ДСК (диференціальна сканувальна калориметрія) з використанням пристрою типу Mettler-Toledo DSC82; швидкість нагрівання: 10K/хв).

Для одержання моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону можна використовувати наступний процес.

Як вихідний продукт для одержання моноетансульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону можна застосовувати 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон у вигляді вільної основи, яку можна одержувати за допомогою методу, відомого із прототипів, і описаного, наприклад в WO 01/27081.

При цьому на першій стадії й відповідно до описаного в WO 01/27081 методу одержують 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон у такий спосіб.

10,5г (30,0 ммолів) 1-ацетил-3-(1-етокси-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (отриманого відповідно до методу, описаного в WO 01/27081) і 8,60г (33,0 ммоль) N-[(4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл]-N-метилпара-фенілєдіаміну (отриманого відповідно до методу, описаному в WO 01/27081) розчиняють в 80мл диметилформаміду й перемішують протягом 1 год при 80°C . Після охолодження додають 6,50мл піперидину й отриманий продукт перемішують протягом ще 2 год при кімнатній температурі. Додають воду й рідину над утвореним залишком відсмоктують і залишок промивають знову невеликою кількістю води. Залишок суспендують в 200мл метанолу, рідину відсмоктують і утворений залишок промивають холодною водою й діетиловим ефіром. Утворений продукт сушать у вакуумі при 110°C .

Виділений про- 12,4г (77% від теоретичного виходу)

ІЧ-спектроскопія: 1610,1655,1711 cm^{-1}
 $t_{пл}$: 253°C

Молекулярна

формула:

 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$

Мас-спектрометрія з використанням електро-спрею: $m/z = 540 [\text{M}+\text{H}]^{+}$

Елементний

аналіз:

Розраховано: C 68,99 H 6,16 N 12,98

Виявлено: C 68,32 H 6,29 N 12,85

На другій стадії відповідно до методу, описаного в DE 10233500.1, одержують моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону за допомогою наступного процесу.

605г (1,12 ммоль) 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону суспендують в 9л метанолу й нагрівають до 50°C . Додають 183,7г (1,12 ммоль) 70%-ного водного розчину етансульфонату. Утворений розчин охолоджують до 40°C і змішують із 4,5л метил-трет-бутилового ефіру. Через декілька хвилин відбувається кристалізація. Для досягнення повного осадження продукт перемішують протягом 16 год при кімнатній температурі. Після охолодження до 10°C рідину відсмоктують, осад промивають 2л метил-трет-бутилового ефіру й сушать у вакуумі при 40°C .

Виділений продукт: 638г (87,6% від теоретичного виходу)

ЧПЛ: $305\pm 5^{\circ}\text{C}$ (ДСК, 10K/хв)

Чистота

(за даними РХВР):

99,4%

Вміст води:

1,0-2,0% (KF)

Моноетансульфонат

3-Z-[1-(4-(N-((4-

метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону дуже легко можна розчиняти у фізіологічно прийнятних сольобілізаторах.

Крім того, сполука МЕС(Р) має біологічну доступність при пероральному введенні мишам.

Моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону інгібує людський кіназний рецептор VEGFR-2 (huVEGFR-2), при цьому значення IC_{50} становить 21nM , мишиний кіназний рецептор VEGFR-2 (muVEGFR-2), значення IC_{50} становить 13nM і проліферацію стимульованих VEGF ендотеліальних клітин (клітини лінії HUVEC (ендотеліальні клітини пупкової вени людини), $\text{IC}_{50} = 9\text{nM}$, клітини лінії HSMEC, $\text{IC}_{50} = 12\text{nM}$).

Крім того, ця сполука інгібує також FGFR-1 й PDGFR α , тобто двох представників сімейства рецепторів з різними кіназними доменами, які відіграють важливу роль у трансдукції сигналів ангіогенезу, при цьому значення IC_{50} становить 69 й 59nM відповідно.

Таким чином, сполука МЕС(Р) має високу селективність при тестуванні відносно панелі чис-

ленних різних кіназ, що видно з наведеної нижче таблиці I

Таблиця I

Кіназа	IC ₅₀ [нМ]
HuVEGFR-2	21
MuVEGFR-2	13
VEGFR-3	13
InsR	>4000
IGF1R	>1000
EGFR	>50000
HER2	>50000
FGFR1	69
FGFR3	137
PDGFRα	59
CDK1	>10000
CDK2	>10000
CDK4	>10000
Lck	16
Lyn	195
Src	156

Слід зазначити також, що цей специфічний антагоніст має тривалу інгібуючу дію на рецептор VEGFR-2. На молекулярному і клітинному рівні встановлено, що короточасний вплив сполуки MEC(P) на клітини (наприклад ендотеліальні клітини) достатній для інгібування активації самого кіназного рецептора й розташованих за ним сигнальних молекул (наприклад MAP-кінази, MAPK), а також клітинної проліферації протягом принаймні 32год.

Результати наведеного нижче експерименту пояснюють цю тривалу інгібуючу дію. Для оцінки тривалості інгібування рецептора, індукованого MEC(P), здійснювали експерименти з використанням «відмивання». Клітини лінії HUVEC й NIH 3T3 KDR піддавали впливу MEC(P) протягом обмеженого періоду часу, MEC(P) відмивали й проліферацію клітин (HUVEC) або активацію/фосфорилювання VEGFR-2 аналізували після закінчення різних періодів часу. Як видно з Фіг.1, автофосфорилювання VEGFR-2 блокується протягом принаймні 32год після 1-годинної експозиції 50нМ MEC(P). Після витримування клітин протягом 8, 24 й 32год без обробки MEC(P) їх знову стимулювали за допомогою VEGF й аналізували активацію рецептора. Навіть через 32год не було виявлено ніякої активації рецептора. Ці дані з великою часткою ймовірності дозволяють припустити, що MEC(P) має тривалу дію на кіназний рецептор, навіть, якщо концентрація MEC(P) у плазмі є дуже низькою.

Результати наведеного нижче експерименту з використанням ксенотрансплантації *in vivo* дозволяють оцінювати вплив сполуки MEC(P) на пухлинні клітини. Для оцінки цього впливу безтимишним мишам, які несуть підшкірні пухлини лінії FaDu (пухлини лінії FaDu складаються із клітин людського плоскоклітинного раку), перорально вводили сполуку MEC(P). Як видно з Фіг.2, коли мишей обробляли двічі на тиждень дозою 100мг/кг, було виявлене зниження росту пухлини, що характери-

зувалося значенням П/К (пухлина/контроль), що становить 31%. При зростанні дози до 200мг/кг при пероральному введенні двічі в тиждень можна очікувати одержання ще більш високої протипухлинної дії.

Ці результати свідчать про те, що вказаний антагоніст найбільш придатний для послідовного спільного введення й/або спільної обробки в сполученні з іншим хіміотерапевтичним агентом або терапевтичним агентом, який зустрічається в природних умовах, або напівсинтетичним або синтетичним терапевтичним агентом, і/або радіотерапією або радіоімунотерапією. Схема застосування цього антагоніста може являти собою, наприклад, почергове введення відповідно до схеми: 1 день прийому/1 день, у який не відбувається прийому (день пропуску), 1 день прийому/2 дні пропуску, 1 тиждень прийому/1 тиждень пропуску або навіть 2 тижні прийому/2 тижні пропуску.

Таким чином, точно встановлено, що моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-(метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле)]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону є ефективним і придатним для перорального введення інгібітором кіназного рецептора VEGFR-2 і протипухлинним агентом.

Згідно із всіма об'єктами винаходу до прийнятних певних антагоністів протеїн-тирозин-кіназного рецептора належать також метаболіти певних антагоністів протеїн-тирозин-кіназного рецептора, які мають активність *in vivo*. Наприклад, метаболіт антагоніста 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле)]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, який має активність *in vivo*, може представляти собою не перетворений в складний ефір сполуку 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле)]-6-карбоніл-2-індолінон.

У контексті даного винаходу всі перераховані вище наведені як приклад сполуки й насамперед сполука (P) і її метансульфонат MEC(P) можна використовувати також для монотерапії вказаних вище захворювань, у тому числі всіх типів захворювань, зв'язаних із клітинною проліферацією, міграцією або апоптозом клітин мієломи або з ангіогенезом, які можуть мати онкологічну природу, до яких належать, наприклад, всі типи злоякісних неоплазм або форм раку, або мати неонкологічну природу, наприклад, являти собою діабетичну ретинопатію, ревматоїдний артрит або псоріаз. З різних форм раку конкретними специфічними цільовими показаннями для монотерапевтичного лікування є щільні пухлини, такі як форми раку сечостатевої системи (наприклад рак передміхурової залози, форми раку нирки, раку сечового міхура), форми раку гінекологічних органів (наприклад, форми раку яєчників, раку шийки матки, раку ендометрію), рак легені, форми раку шлунково-кишкового тракту (наприклад, колоректальні форми раку, рак підшлункової залози, рак шлунка, форми раку стравоходу, печінково-клітинний рак, холангіоцелюлярні форми раку), рак голови й ший, злоякісна мезотеліома, рак молочної залози, злоякісна меланома або саркоми кісткової й м'яких

тканин, і гематологічні неоплазії, такі як множинна мієлома, гострий мієлогенний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, мієлодиспластичний синдром і гострий лімфобластний лейкоз. Особливий інтерес представляє лікування чутливого до гормонів або резистентного до гормонів раку передміхурової залози, карциноми яєчника, недрібноклітинного раку легень, дрібноклітинного раку легень або множинної мієломи. Наведені вище як приклади сполуки найбільш ефективні у відношенні інгібування росту, виживання й метастазування пухлин.

Додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент

Ці сполуки переважно можна вибирати з наступних класів і прикладів сполук, хоча наведений перелік не обмежує обсяг винаходу.

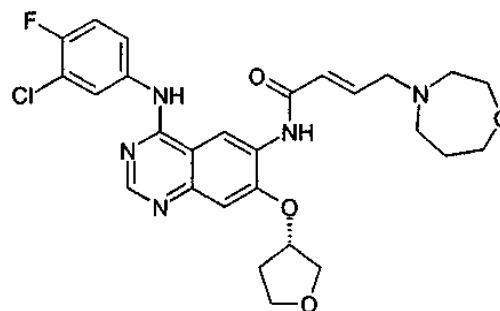
Синтетичні низькомолекулярні антагоністи VEGF-рецептора

Найбільш переважні синтетичні низькомолекулярні антагоністи VEGF-рецептора являють собою антагоністи VEGF-рецептора типу 2, які є також антагоністами рецепторів основного фактора росту фібробластів (bFGF) і фактора росту, отриманого із тромбоцитів (PDGF). Репрезентативними сполуками є, наприклад, індолінонові похідні, у тому числі описані в WO 02/36564, WO 99/52869, WO 00/18734, WO 00/73297, WO 01/27080, WO 01/27081 й WO 01/32651. Інші репрезентативні низькомолекулярні антагоністи VEGF-рецептора являють собою сполуки, описані в WO 01/60814, WO 99/48868, WO 98/35958, і насамперед такі сполуки як ваталаніб (PTK-787/ZK222584), SU-5416, SU-6668, SU-11248, SU-14813, AZD-6474, AZD-2171, CP-547632, CEP-7055, AG-013736, IM-842 (депептид L-глутамілу й L-триптофану) або GW-786034. Низькомолекулярні антагоністи рецептора фактора росту (GF) Найбільш переважні низькомолекулярні антагоністи рецептора фактора росту (GF) являють собою антагоністи рецепторів протеїн-тирозин-кінази (PTK), насамперед антагоністи рецепторів епідермального фактора росту (EGF), біфункціональні антагоністи рецепторів епідермального фактора росту (EGF) і людського епідермального фактора росту типу 2 (HE типу 2) або антагоністи активованої мітогеном протеїнкінази (MAPK). Репрезентативні сполуки, які є подвійними антагоністами EGFR й HER-2, являють собою, наприклад, хіназолінові похідні, описані в WO 00/78735 й WO 02/50043, гефітініб, ерлотиніб, CI-1033 й GW-2016. До репрезентативних сполук, які є тільки антагоністами EGFR, належать, наприклад, іресса (ZD-1839), тарцева (OSI-774), PKI-166, EKB-569, HKI-272 і херцептин. До репрезентативних сполук, які є тільки антагоністами активованої мітогеном протеїнкінази (MAPK), належить BAY-43-9006 (інгібітор сімейства Raf протеїнкіназ) і BAY-57-9006 (інгібітор сімейства Kdr протеїнкіназ).

Переважною сполукою із цього класу є похідне хіназоліну, описане в WO 02/50043 як репрезентативна сполука із прикладу 1(10), а саме 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін, або його таутомери, стереоізоме-

ри й солі, насамперед його фізіологічно прийнятні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами. Найбільш переважною є сіль дималеїнової кислоти цієї сполуки, яку можна легко одержувати відповідно до наступного методу: 6,0кг (12,35моля) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((5)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну нагрівають до 70°C в 84л етанолу. Додають розчин, який містить 2,94кг (25,31 моля) малеїнової кислоти в 36л етанолу. Після початку кристалізації реакційну суміш охолоджують до 20°C і перемішують протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і перемішують протягом 3год. Осад піддають вакуумній фільтрації. Осад на фільтрі промивають 19л етанолу й сушать під вакуумом при 40°C.

Другою переважною сполукою із цього класу є 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(гомоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін або його солі. Вказана сполука має наступну хімічну структурну формулу



Цю сполуку можна одержувати за допомогою трьох стадійного процесу з використанням наступних реакційних умов.

Одержання вихідної сполуки I: 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[диетоксифосфорил]ацетиламіно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну

60,07г діетоксифосфорилоцтової кислоти вносять в 750мл N,N-диметилформаміду й об'єднують при температурі навколишнього середовища з 48,67г N,N'-карбонілдіімідазолу. Після припинення виділення газу додають 90,00г 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-аміно-[(S)-тетрагідрофуран-3-ілокси]хіназоліну й реакційну суміш перемішують протягом приблизно 4-5год при температурі навколишнього середовища до завершення реакції. Потім реакційну суміш обережно нагрівають у водняній бані й двічі додають по 750мл води. Густу суспензію перемішують протягом ночі й на наступний ранок додають ще 350мл води. Суспензію охолоджують у льодяній бані, перемішують протягом 1год і піддають вакуумній фільтрації. Осад на фільтрі знову промивають 240мл суміші N,N-диметилформамід/вода (1:2) і 240мл діізопропілового ефіру й сушать при 40°C у циркуляційній повітряній сушарці.

Вихід: 117,30г (88% від теоретичного)

Величина R_f: 0,37 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 553, 555 [M+H]⁺

Одержання вихідної сполуки II: гідрохлориду гомоморфолін-4-ілацетальдегіду

Вказану сполуку одержують шляхом перемішування (протягом 2,5 год) 4-(2,2-диметоксиетил)гомоморфоліну із соляною кислотою половинної міцності при 80°C. Отриманий розчин безпосередньо використовують в описаній нижче реакції.

Одержання кінцевої сполуки: 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(гомоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси)хіназоліну

Розчин, який містить 3,9 г 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-(диетоксифосфорил)ацетиламіно]-7-((S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси)хіназоліну (вихідна сполука I) в 20 мл тетрагідрофурану додають при температурі навколишнього середовища до розчину, який містить 300 мг хлориду літію в 20 мл води. Потім додають 2,35 г пластівців гідроксиду калію й реакційну суміш охолоджують до -3°C в охолоджуваній бані із сумішшю лід/ацетон. Потім протягом 5 хв при температурі 0°C додають по краплях отриманий вище розчин гідрохлориду гомоморфолін-4-ілацетальдегіду (вихідна сполука II). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом ще 10 хв при 0°C і ще протягом 1 год при температурі навколишнього середовища. Для обробки додають 100 мл етилацетату й відокремлюють водну фазу. Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію й упарюють. Нечочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на колонку із силікагелем з використанням суміші етилацетат/метанол/концентрований метанольний розчин аміаку як елюента. Отриманий продукт перемішують із невеликою кількістю діізопропілового ефіру, піддають вакуумній фільтрації й сушать.

Вихід: 2,40 г (63% від теоретичного)

Величина R_f: 0,09 (силікагель, етилацетат/метанол/концентрований водняний розчин аміаку = 90:10:1)

Мас-спектр (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

Інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину або будь-яких інших протеїн-тирозин-кіназних рецепторів, які не класифікуються як синтетичні низькомолекулярні сполуки

Найбільш переважними інгібіторами EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину або будь-яких інших протеїн-тирозин-кіназних рецепторів, які не класифікуються як синтетичні низькомолекулярні сполуки, є моноклональні антитіла до EGF-рецептора й/або до VEGF-рецептора, і/або до рецепторів інтегрину або до будь-яким іншої протеїн-тирозин-кіназним рецепторів. До репрезентативних сполук належать, наприклад, атрасентан (антагоніст інтегрину), ритуксимаб, цетуксимаб, Avastin® (бевацизумаб), IMC-1C11, ербітукс (C-225), DC-101, EMD-72000 (гуманізоване, специфічне для EGF-рецептора моноклональне антитіло), вітаксин (антитіло до α-, β-інтегрину) і іматиніб (інгібітор c-Kit). У цьому плані великий інтерес представляють також моноклона-

льні антитіла, які специфічно розпізнають антигенні епітопи відповідних рецепторів. Такі антитіла, які успішно пройшли випробування in vitro і на моделях, створених на тварин, не мають необхідної ефективності при їх застосуванні як монотерапії при лікуванні пацієнтів. Аналогічні результати були отримані в клінічних випробуваннях при використанні не антитіл, а інших антиангіогенних субстанцій або антагоністів до EGF-рецептора. Очевидно, у пухлинах, якщо в них блоковані деякі специфічні сайти, можуть використовуватися інші молекули клітинної поверхні для компенсації такого специфічного блокування. У результаті цього пухлини фактично не зменшуються при різних варіантах антиангіогенного або антипроліферативного лікування. Із цих причин для вирішення цієї проблеми були запропоновані комбіновані терапії, засновані на використанні моноклональними антитілами у сполученні зі специфічними цитотоксичними або хімотерапевтичними агентами або в сполученні з радіотерапією або радіоімунотерапією. Дійсно, клінічні випробування показали, що такі комбіновані терапії є більш ефективними, ніж відповідні монотерапії.

Інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину й/або будь-яких інших протеїн-тирозин-кіназних рецепторів, які являють собою злиті білки

Репрезентативним представником цього класу сполук є, наприклад, сполука, позначена як VEGFtrap, розроблена фармацевтичними компаніями Regeneron й Aventis.

Сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як алкілувальні агенти або похідні платини

Сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як алкілувальні агенти або похідні платини, є відомими й описані їх застосування для лікування захворювань онкологічної природи. Репрезентативними класами й прикладами сполук є мелфалан, циклофосфамід, оксазафосфоринон, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, тетраплатин, іпроплатин, мітоміцин, стрептозоцин, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), бусульфан, іфосфамід, стрептозоцин, тіотеп, хлорамбуцил, азотні похідні гірчичного газу (такі як мехлоретамін), етиленіміні похідні й алкілсульфонати.

Сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як антрацикліни, інтеркалятори ДНК або перехреснозшиваючі ДНК агенти

Сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як антрацикліни, інтеркалятори ДНК (включаючи сполуки, які зв'язують малу борозенку в спіралі ДНК) або перехреснозшиваючі ДНК агенти також становлять інтерес для лікування захворювань онкологічної природи. Репрезентативними класами й прикладами сполук є даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), ліпосомний доксорубіцин (доксил), епірубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон, амсакрин, дактиноміцин, дистаміцин й їх похідні, нетропсин, пібензімол, мітоміцин, CC-1065 (продукт ферментації *Streptomyces zelensis*), дуокарміцини, мітраміцин, хромміцин, олівоміцин,

фталаніліди (пропамідин, стилбамідин), антраміцини, азиридили або нітросечовини і їх похідні.

Антиметаболіти

Репрезентативними класами антиметаболітів, які представляють інтерес, є піримідинові й пуринові аналоги або антагоністи, такі як фторпіримідини й тіопурини, або інгібітори нуклеозидифосфат-редуктази. Репрезентативними сполуками є, наприклад, цитарабін, 5-фторурацил (5-FU), гірчичний газ урацилу, флударабін, гемцитабін, капецитабін, меркаптопурин, кладрибін, тіогуанідин, метотрексат, пентостатин, гідроксисечовина або фолієва кислота.

Антибіотики, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичні або синтетичні антибіотики типу блеоміцину (БЛМ-група антибіотиків)

Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і сполуками є флеоміцини, блеоміцини, похідні й солі блеоміцину, СНРР, ВЗРР, МТРР, ВАРР, лібломіцин. Ці агенти, імовірно, здійснюють їх терапевтичну дію шляхом розщеплення хромосомної ДНК або розщеплення РНК (насамперед селективне розщеплення ланцюга тРНК).

Інгібітори ферментів, які беруть участь у транскрипції ДНК, насамперед інгібітори топоізомерази I або топоізомерази II

Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і сполуками є акридини й похідні акридину, рифаміцини, актиноміцини, адрамицини, камптотецини (іринотекан або камптосар, топотекан), амсакрини і їх аналоги й трициклічні карбоксаміди.

Агенти, які модифікують хроматин

Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і сполуками є інгібітори гістондеацетилази, такі як SAHA (субероїланілід гідроксамової кислоти), MD-275, трихостатин А, СВНА (бісгідроксамід карбоксикоричної кислоти), LAQ824 або валпронова кислота.

Інгібітори мітозу, антимітотичні агенти або інгібітори клітинного циклу

Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і сполуками є протиракові лікарські засоби рослинного походження, такі як таксани (паклітаксел або таксол, доцетаксел або такотер), алкалоїди Vinca (навелбін, вінкрисдин, вінкрисдин, віндесин або вінорелбін), алкалоїди трополону (колхіцин і його похідні), макроліди (майтансин, ансамітоцини, ризоксин), антимітотичні пептиди (фомопсин, доластатин), епіпододілоксини або похідні подофілотоксину (етопосид, теніпосид), стеганацини й антимітотичні карбаматні похідні (комбретастатин, амфетиніл) або прокарбазин. Ці сполуки є інгібіторами cdk, зв'язувальними речовинами тубуліну або інгібіторами ролоподібних кіназ.

Інгібітори протеосоми

Репрезентативним представником цього класу, який представляє інтерес, є, наприклад, Velcade® (бортезоміб або PS-341).

Ферменти

Репрезентативними сполуками, які представляють інтерес, і класами є, наприклад, аспарагіназа, пегільована аспарагіназа (ПЕГ-аспарагіназа) і інгібітори тимідин-фосфорилази.

Гормони, антагоністи гормонів або інгібітори гормонів або інгібітори біосинтезу стероїдів

Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і прикладами гормонів є, наприклад, гестагени й естрогени, такі як естрамустин або Т-66 або мегестрол. Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і прикладами антагоністів або інгібіторів гормонів є, наприклад, антиандрогени, такі як флутамід, касодекс, анандрон і ципротерону ацетат, інгібітори ароматази, такі як аміноглутетимід, анастрозол, форместан і летрозол, аналоги GNRH, такі як леупрорелін, бусерелін, гoserелін і трипторелін, антиестрогени, такі як тамоксифен і насамперед його цитрат, дролоксифен, триоксифен, ралоксифен, зиндоксифен, похідні 17β-естрадіолу (ICI 164,384 й ICI 182,780), аміноглутетимід, форместан, фадрозол, фінастерид або кетоконазол або антагоніст LH-RH леупролід.

Інгібітори стероїдних гормонів є особливо переважними для лікування раку молочної або передміхурової залози.

Стероїди

Репрезентативними сполуками, які представляють інтерес, є, наприклад, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, буденозид, флуокортолон і триамцинолон. Причини, з яких стероїди можна застосовувати для лікування деяких форм раку, і впливи, які роблять стероїди при лікуванні раку, залежать від форми раку, який підлягає лікуванню. При лікуванні щільних пухлин стероїди є основними засобами, які застосовують для контролю симптомів. У випадку метастазів у головний мозок їх застосовують як стандартну терапію для зниження набряку. Їх застосовують також для контролю запалення, яке оточує викликані пухлиною ушкодження. При лікуванні гематологічних злоякісних неоплазій ліній лімфатичних клітин (ГЛЛ (гострий лімфобластний лейкоз), неходжкінська лімфома, мієлома) через їх цитолітичну дію стероїди застосовують як реальну протипухлинну терапію індивідуально або в сполученні із класичними хімотерапевтичними агентами. Стероїд, який зустрічається в природних умовах, тетрагідрокортизол, синтетичне циклодекстринове похідне β-циклодекстрину тетрадекасульфат і тетрациклінове похідне міноциклін через їх антиангіогенну дію можна застосовувати для спільного лікування в сполученні із цитотоксичними стандартними протираковими лікарськими засобами, такими як платина, мелфалан, циклофосфамід, адриаміцин, блеоміцин, або терапією, заснованою на застосуванні опромінення (Teicher й ін., Cancer Research, том. 52, 1992, стор. 6702-6704). Стероїд дексаметазон був також вивчений як основний засіб для лікування множинної мієломи (Dimopoulos й ін., Blood, т. 80 (4), 1992, стор. 887-890). Крім того, зараз описані результати попередніх експериментів з вивчення комбінованих терапій, заснованих на застосуванні дексаметазону й талідоміну, речовини яка, як відомо, має активність як інгібітор синтезу TNF-α і антагоніста цитокінів. Ці дослідження стосувалися множинної мієломи, яка раніше не піддавалася лікуванню (Weber й ін., Journal of Clinical Oncology, т. 21, №1,

2003, стор. 16-19), знову діагностованої мієломи (Rajkumar й ін., *Journal of Clinical Oncology*, т. 20, №21, 2002, стор. 4319-4323) і множинної мієломи після інтенсивної хіміотерапії (*Ann. Oncol.* Т. 13, №7, 2002, стор. 1116-1119).

У всіх аспектах винаходу мається на увазі, що придатні для спільного лікування стероїди включають (але, не обмежуючись ними) преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, буденозид, флукортолон і триамцинолон. Переважним стероїдом є дексаметазон.

Цитокіни, специфічні для гіпоксії цитотоксини, інгібітори цитокінів, лімфокіни, антитіла до цитокінів або агенти, які застосовують в стратегіях пероральної або парентеральної індукції толерантності

Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і прикладами сполук є інтерферони (насамперед β -інтерферон), інтерлейкіни (насамперед IL-10 I/II2), антитіла до TNF α (етанерцепт), імуномодулятори (або IMiD, насамперед інгібітори виробництва TNF- α , такі як талідомід, його R- і S-енантімери і їх похідні, або ревимід (CC-5013)), антагоністи лейкотриєну, мітоміцин C, азиридохінони (BMJ-42355, AZQ, EO-9), 2-нітроімідазоли (мізонідазол, NLP-1, NLA-1), нітроакридини, нітрохіноліни, нітропіразолоакридини, «біфункціональні» азотвмісні ароматичні сполуки (RSU-1069, RB-6145), азотвмісні ароматичні деактивовані похідні гірчичного газу (CB-1954), N-оксиди азотвмісних похідних гірчичного газу (нітромін), комплекси з металами азотвмісних похідних гірчичного газу, антитіла до CD3 або до CD25, генетично модифікованого для досягнення толерантності кишкової бактерії.

Підтримуючі агенти

Репрезентативним класом сполук, які представляють інтерес, є, наприклад, біфосфонати і їх похідні, такі, наприклад, як мінодренова кислота (YM-529, Opo-5920, YH-529), моногідрат золедренової кислоти, гідрат ібандронату натрію, динатрійклодронат. Ці сполуки проходять клінічні випробування або зараз уже доведена можливість їх застосування для лікування метастазів у кісткову тканину, зумовлених раком молочної залози/легені й для лікування множинної мієломи (*Drugs of the Future*, 27 (10), 2002, стор. 935-941).

Хімічні агенти, які сенсibiliзують дію радіації й захищають від неї

Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і прикладами сполук, що представляють собою агенти, які захищають від радіації, є нітроімідазоли (метронідазол, мізонідазол, бензнідазол, ниморазол), а також нітроарильні похідні, такі як RSU-1069, нітроксил й N-оксиди, такі як SR-4233, галогеновані аналоги піримідину (бромдезоксіуридин, йодцезоксіуридин) або тіофосфати (наприклад WR-2721).

Лікарські засоби, які фотохімічно активуються

Репрезентативними класами, які представляють інтерес, і сполуками є, наприклад, порфімер, фотофрין, похідні бензопорфірину, похідні феофорбіду, мероціанін 540 (MC-540) і етіопорпурин олова.

Синтетичні полі- або олігонуклеотиди

Представляють також інтерес синтетичні полі- або олігонуклеотиди, які необов'язково можуть бути модифікованими або кон'юговані. Репрезентативними класами полі- або олігонуклеотидів є антиматричні РНК і ДНК (синтетичні або хімічно модифіковані олігонуклеотиди, які є неактивними *per se*, але мають здатність конкурувати з функціональними матрицями-праймерами за їх специфічний сайт зв'язування на ферменті й тим самим блокують їх функції), антисмислеві РНК і ДНК (специфічні для послідовності інгібітори білкового синтезу, які гібридуються з комплементарними послідовностями основ даної мРНК, такі як облімерсен), дія яких насамперед направлена проти онкогенів, генів факторів росту або генів супресорів пухлини, полі- або олігонуклеотиди антигенів (олігонуклеотиди, які мають здатність утворювати триплексні структури ДНК, які селективно інгібують транскрипцію гена-мішені) і рибозими.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НСПЗЛ) також являють собою цікавий клас сполук, які можна застосовувати в комбінованій терапії згідно із даним винаходом. Особливий інтерес представляють інгібітори циклооксигенази (COX), наприклад неселективні інгібітори COX, такі як ацетилсаліцилова кислота, месалазин, ібупрофен, напроксен, флурбіпрофен, фенопрофен, фенбуфен, кетопрофен, індопрофен, пірпрофен, карпрофен, оксапрозин, пранопрофен, міропрофен, тіоксапрофен, супрофен, алмінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, набуметон, диклофенак, фенклофенак, алклофенак, бромфенак, ібуфенак, ацеклофенак, ацететацин, фентіазак, кліданак, етодолак, окспінак, мефенамова кислота, меклофенамова кислота, флуфенамова кислота, ніфлумінова кислота, толфенамова кислота, дифлунісал, флуфенісал, піроксикам, теноксикам, лорноксикам і німесулід або їх фармацевтично прийнятні солі, або селективні інгібітори COX мелоксикам, целексикс або рофексикс. Найбільш переважним є інгібітор COX-2, який має вибірну дію, мелоксикам.

Інші хіміотерапевтичні агенти, або агенти, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичні або синтетичні терапевтичні агенти

У контексті даного винаходу додаткові класи й приклади сполук, які становлять інтерес для комбінованої терапії, включають, наприклад, цитотоксичні антибіотики, антитіла до поверхневих молекул ракових клітин (насамперед антитіла до HLA-DR (антигени В-популяції лімфоцитів головного локусу гістосумісності), такі, наприклад, як аполізумаб й 1D09C3), інгібітори металопротеїназ (TIMP-1, TIMP-2), цинк, інгібітори онкогенів (насамперед інгібітори c-мус, Ras, v-raf або c-src, такі як P53 й Rb), інгібітори транскрипції генів (насамперед інгібітори комплексу факторів транскрипції ESX/DRIP130/Sur-2, який контролює експресію Her-2, описані в WO 03/097855) або інгібітори трансляції РНК або експресії білків (насамперед інгібітори експресії HER-2, такі як модулятор білка теплового шоку HSP90 гелданаміцин і його похідне 17-аліламіногелданаміцин або 17-AAG), комплек-

си рідкісноземельних елементів, такі як гетероциклічні комплекси лантанідів, описані, наприклад у німецькому патенті № 10138 536, фотохіміотерапевтичні агенти (PUVA, комбінація псоралену (М) і довгохвильового ультрафіолетового випромінювання (UVA)), IM-842, тетратіомолібдат, скваламін, комбрестатин А4, TNP-470, маримастат, неовас-тат, бікалутамін, абарелік, орегомомаб, мітумомаб, TLK-286, алемтузумаб, ібритумомаб, темозоломід, динілейкіну дифтіток, альдеслейкін, дакарабазин, флоксуридин, плікаміцин, мітотан, піпоброман, плікаміцин, тамлоксифен, тестолактон.

Відповідно до переважного варіанта здійснення даного винаходу додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибирають із ряду, який включає синтетичні низькомолекулярні антагоністи VEGF-рецептора, низькомолекулярні антагоністи рецептора фактора росту, інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину або будь-яких інших протеїн-тирозин-кіназних рецепторів, які не класифікуються як синтетичні низькомолекулярні сполуки, інгібітори EGF-рецептора й/або VEGF-рецептора й/або рецепторів інтегрину, які представляють собою злиті білки, сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як алкілувальні агенти або похідні платини, сполуки, які взаємодіють із нуклеїновими кислотами і які класифікують як антрацикліни, інтеркалятори ДНК або перехреснозшиваючі ДНК агенти, включаючи сполуки, які зв'язують малий жолобок ДНК, антиметаболіти, антибіотики, які зустрічаються в природних умовах, чи напівсинтетичні або синтетичні антибіотики типу блеоміцину, інгібітори ферментів, які беруть участь у транскрипції ДНК, насамперед інгібітори топоізомерази I або топоізомерази II, агенти, які модифікують хроматин, інгібітори мітозу, антиміотичні агенти або інгібітори клітинного циклу, інгібітори протеосом, ферменти, гормони, антагоністи гормонів або інгібітори гормонів, інгібітори біосинтезу стероїдів, стероїди, цитокіни, специфічні для гіпоксії цитотоксини, інгібітори цитокінів, лімфокіни, антитіла до цитокінів або агенти, які застосовують в стратегіях індукції пероральної або парентеральної толерантності, підтримуючі агенти, хімічні агенти, які сенсibiliзують дію радіації й захищають від неї, лікарські засоби, які фотохімічно активуються, синтетичні полі- або олігонуклеотиди, необов'язково модифіковані або некон'юговані, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, цитотоксичні антибіотики, антитіла до поверхневих молекул ракових клітин і насамперед антитіла до HLA-DR, інгібітори металопротеїназ, метали, інгібітори онкогенів, інгібітори транскрипції генів або трансляції РНК або експресії білків, комплекси рідкісноземельних елементів або фотохіміотерапевтичні агенти.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення даного винаходу додатковий хіміотерапевтичний агент, або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибирають із ряду, який включає синтетичні низько-

молекулярні антагоністи VEGF-рецептора, такого як ваталаніб (PTK-787/ZK222584), SU-5416, GW-6668, SU-11248, SU-14813, AZD-6474, AZD-2171, CP-547632, CEP-7055, AG-013736, IM-842 або GW-786034, біфункціональний антагоніст EGFR/HER-2, такий як гефітініб, ерлотиніб, CI-1033 або GW-2016, антагоніст EGFR, такий як іресса (ZD-1839), тарцева (OSI-774), PKI-166, ЕКВ-569, НКІ-272 або, антагоніст активованої мітогеном протеїнкінази (MAPK), такий як BAY-43-9006 або BAY-57-9006, похідне хіназоліну, таке як 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси]хіназолін або 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(гомоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)окси]хіназолін або його фармацевтично прийнятна сіль, антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора, який не класифікується як синтетична низькомолекулярна сполука, такий як атрасентан, ритуксимаб, цетуксимаб, Avastin® (бевацизумаб), IMC-1C11, ербітукс (C-225), DC-101, EMD-72000, вітаксин, іматиніб, інгібітор протеїн-тирозин-кіназного рецептора, який являє собою злитий білок, такий як VEGFtrap, алкілувальний агент або похідне платини, таке як мелфалан, циклофосфамід, оксазафосфорини, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, сатраплатин, тетраплатин, іпроплатин, мітоміцин, стрептозоцин, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), бусульфан, іфосфамід, стрептозоцин, тіотепа, хлорамбуцил, азотні похідні гірчичного газу (такі як мехлоретамін), етиленіміні похідні, алкілсульфонати, даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), ліпосомний доксорубіцин (доксил), епірубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон, амсакрин, дактиноміцин, дистаміцин або їх похідні, нетропсин, пібензимол, мітоміцин, CC-1065, дуокарміцин, мітраміцин, хромміцин, олівоміцин, фталаніліди, такі як пропамідин або стилбамідин, антраміцини, азиридици або нітросечовина і її похідне, піримідиновий або пуриновий аналог або антагоніст, або інгібітор нуклеїд-дифосфатредуктази, такий як цитарабін, 5-фторурацил (5-FU), гірчичний газ урацилу, флударабін, гемцитабін, капецитабін, меркаптопурин, кладрибін, тіогуанін, метотрексат, пентостатин, гідроксисечовина або фолієва кислота, флеміціни, блеоміцин або його похідні або солі, CNPP, BZPP, MTPP, BAPP, лібломіцин, акридин або його похідне, рифаміцин, актиноміцин, адраміцин, камптотецин, такий як іринотекан (камптосар) або топотекан, амсакрин і його аналог, трициклічний карбоксамід, інгібітор гістондеацетилази, такий як SAHA, MD-275, трихостатин А, CBHA, LAQ824 або валпронова кислота, протираковий лікарський засіб рослинного походження, такий як паклітаксел (таксол), доцетаксел або такотер, алкалоїд Vinca, такий як навелбін, вінбластин, вінкрисдин, віндесин або вінорелбін, алкалоїд трополону, такий як колхіцин або його похідні, макролід, такий як майтансин, ансамітоцин або ризоксин, антиміотичний пептид, такий як фомопсин або доластатин, епіподофілотоксин або похідне подофілотоксину, таке як етопосид або теніпосид, стеганацин й антиміотичне карбаматне похідне, таке як комбрестатин або амфетиніл,

прокарбазин, інгібітор протеосоми, такий як Velcade® (бортезоміб або PS-341), фермент, такий як аспарагіназа, пегільована аспарагіназа (ПЕГ-аспарагіназа) або інгібітор тимідин-фосфорилази, гестаген або естроген, такий як естрамустин (Т-66) або мегестрол, антиандроген, такий як флутамід, касодекс, анандрон або ципротерону ацетат, інгібітор ароматази, такий як аміноглутетимід, анастрозол, форместан або летрозол, аналог GNRH, такий як леупрорелін, бусерелін, гoserелін або трипторелін, антиестроген, такий як тамоксифен або його цитрат, дролоксифен, триоксифен, ралоксифен або зиндоксифен, похідне 17 β -естрадіолу, таке як ICI 164,384 або ICI 182,780), аміноглутетимід, форместан, фадрозол, фінастерид, кетоконазол, антагоніст LH-RH, такий як леупролід, стероїд, такий як преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, буденозид, флуокортолон або триамцинолон, інтерферон, такий як β -інтерферон, інтерлейкін, такий як IL-10 або 12, антитіло до TNF α , таке як етанерцепт, імунomodulatory, такий як талідомід, його R- і S-енантіомери і його похідні, або ревимід (CC-5013), антагоніст лейкотриєну, мітоміцин C, азиридохінон, такий як BMY-42355, AZQ або EO-9, 2-нітроімідазол, такий як мізонідазол, NLP-1 або NLA-1, нітроакридин, нітрохінолін, нітропіразолоакридин, «біфункціональна» азотвмісна ароматична сполука, така як RSU-1069 або RB-6145, N-оксид азотвмісного похідного гірчичного газу, такий як нітромін, комплекс із металом азотвмісного похідного гірчичного газу, антитіло до CD3 або до CD25, агент, який індукує толерантність, біфосфонат або його похідне, таке як мінодренова кислота або її похідні (YM-529, Ono-5920, YH-529), моногідрат золедренової кислоти, натрій гідрат ібандронату, динатрійклодронат, нітроімідазол, такий як метронідазол, місонідазол, бензнідазол або німоразол, нітроарильне похідне, таке як RSU-1069, нітроксил і N-оксид, такий як SR-4233, галогенований аналог піримідину, такий як бромдезоксіуридин, йоддезоксіуридин, тіофосфат, такий як WR-2721, фотохімічно активований лікарський засіб, такий як порфімер, фотофрин, похідне бензопорфірину, похідне феофорбіду, мероціанін 540 (MC-540) або етиопорпурин олова, антимаітрична або антисмислова РНК або ДНК, така як облімерсен, нестероїдний протизапальний лікарський засіб, такий як ацетилсаліцилова кислота, месалазин, ібупрофен, напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, фенбуфен, кетопрофен, індопрофен, пірпрофен, карпрофен, оксапрозин, пранопрофен, міропрофен, тіоксапрофен, супрофен, алмінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, набуметон, диклофенак, фенклофенак, алклофенак, бромфенак, ібуфенак, ацеклофенак, ацеметацин, фентіазак, кліданак, етодолак, окспінак, мефенамова кислота, меклофенамова кислота, флуфенамова кислота, ніфлумінова кислота, толфенамова кислота, дифлунісал, флуфенісал, піроксикам, теноксикам, лорноксикам, німесулід, мелоксикам, целекоксиб або рофекоксиб, або фармацевтично прийнятна сіль нестероїдного протизапального лікарського засобу, цитотоксичний антибіотик, антитіло до

поверхневих молекул ракових клітин, таке як аполізумаб або 1D09C3, інгібітор металопротеїнази, такий як TIMP-1, TIMP-2, цинк, інгібітор онкогенів, такий як P53 або Rb, комплекс рідкісноземельних елементів, такий як гетероциклічний комплекс лантанідів, фотохіміотерапевтичний агент, такий як PUVA, інгібітор комплексу факторів транскрипції ESX/DRIP130/Sur-2, інгібітор експресії HER-2, такий як модулятор білка теплового шоку HSP90 гелданаміцин і його похідне 17-аліламіногелданаміцин або 17-AAG, або терапевтичний агент, вибраний з IM-842, тетратіомолібдату, скваламіну, комбрестатину A4, TNP-470, маримастату, неовастату, бікалутаміну, абареліксу, ореговомабу, мітумомабу, TLK-286, алемтузумабу, ібритумомабу, темозоломід, динілейкіну дифтітоксу, альдеслейкіну, дакарабазину, флоксуридину, плікаміцину, мітотану, піпоброману, плікаміцину, тамлоксифену або тестолактону.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення даного винаходу додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибирають із ряду, який включає протираковий лікарський засіб рослинного походження, такий як паклітаксел (таксол), доцетаксел або таксотер, алкалоїд Vinca, такий як навелбін, вінбластин, вінкрисин, віндесин або вінорелбін, алкілувальний агент або похідне платини, таке як мелфалан, циклофосфамід, оксазафосфорини, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, сатраплатин, тетраплатин, іпроплатин, мітоміцин, стрептозоцин, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), бусульфен, іфосфамід, стрептозоцин, тіотепа, хлорамбуцил, азотне похідне гірчичного газу, таке як мехлоретамін, імунomodulatory, такий як талідомід, його R- і S-енантіомери і його похідні, або ревимід (CC-5013), етиленіміне похідне, алкілсульфонат, даунорубіцин, доксорубіцин (адриаміцин), ліпосомний доксорубіцин (доксил), епірубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон, амсакрин, дактиноміцин, дистаміцин або їх похідні, нетропсин, пібензімол, мітоміцин, CC-1065, дуокарміцин, мітраміцин, хромміцин, олівоміцин, фталанілід, такий як пропамідин або стилбамідин, антраміцин, азиридин або нітросечовина і її похідне, піримідиновий або пуриновий аналог або антагоніст, або інгібітор нуклеїд-дифосфат-редуктази, такий як цитарабін, 5-фторурацил (5-FU), гірчичний газ урацилу, флударабін, гемцитабін, капецитабін, меркаптопурин, кладрибін, тіогуанідин, метотрексат, пентостатин, гідроксисечовина або фолієва кислота, акридин або його похідне, рифаміцин, актиноміцин, адриаміцин, камптотецин, такий як іринотекан (камптосар) або топотекан, амсакрин і його аналог, трициклічний карбоксамід, інгібітор гістондеацетилази, такий як SAHA, MD-275, трихостатин А, CBHA, LAQ824 або валпронова кислота, інгібітор протеосоми, такий як Velcade (бортезоміб або PS-341), низькомолекулярний антагоніст VEGF-рецептора, такий як ваталаніб (PTK-787/ZK222584), SU-5416, SU-6668, SU-11248, SU-14813, AZD-6474, AZD-2171, CP-547632, CEP-7055, AG-013736, IM-842 або GW-786034, антагоніст активованої мітогеном

протеїнкінази (MAPK), такий як BAY-43-9006 або BAY-57-9006, подвійний антагоніст EGFR/HER-2, такий як гефітиніб, ерлотиніб, CI-1033 або GW-2016, антагоніст EGFR, такий як іресса (ZD-1839), тарцева (OSI-774), PKI-166, EKB-569, HKI-272 або герцептин, похідне хіназоліну, таке як 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((5)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін або 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(гомоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)хіназолін або його фармацевтично прийнятна сіль, інгібітор комплексу факторів транскрипції ESX/DRIP130/Sur-2, інгібітор експресії HER-2, такий як модулятор білка теплового шоку HSP90 гелданаміцин і його похідне 17-аліламіногелданаміцин або 17-AAG, антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора, який не класифікується як синтетична низькомолекулярна сполука, такий як атрасентан, ритуксимаб, цетуксимаб, Avastin® (бевацизумаб), IMC-1C11, ербітукс (C-225), DC-101, EMD-72000, вітаксин, іматиніб, або антитіло до поверхневих молекул ракових клітин, таке як аполізумаб або 1D09C3.

У наступному переважному варіанті здійснення даного винаходу ще один хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибирають із вказаного вище похідного хіназоліну, описаного в WO 02/50043 як репрезентативної сполуки із прикладу 1(10), а саме 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну, або його таутомерів, стереоізомерів і солей, насамперед його фізіологічно й фармацевтично прийнятних солей з неорганічними або органічними кислотами або основами.

Ще в одному переважному варіанті здійснення даного винаходу ще один хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибирають із дималеїнової солі 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназоліну або його таутомерів або стереоізомерів.

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу ще один хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент вибирають із 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(гомоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)хіназоліну або його фармацевтично прийнятних солей з неорганічними або органічними кислотами або основами.

Радіотерапія, радіоімунотерапія або попередня направлена радіоімунотерапія

Для лікування захворювань онкологічного походження застосовують радіотерапію, радіоімунотерапію або попередню направлену радіоімунотерапію. «Радіотерапія» або променева терапія означає лікування раку й інших захворювань за допомогою іонізуючого випромінювання. Іонізуюче

випромінювання приносить енергію, яка ушкоджує або руйнує клітини в оброблюваній ділянці (тканина-мішень) шляхом порушення їх генетичного матеріалу, що приводить до неможливості подальшого росту цих клітин. Радіотерапію можна застосовувати для лікування локалізованих щільних пухлин, таких як різні форми раку шкіри, язика, гортані, головного мозку, молочної залози, легені або шийки матки. Її можна застосовувати також для лікування лейкозу й лімфому, тобто раку кровотворюючих клітин і лімфатичної системи відповідно. Один зі звичайно застосовуваних типів радіотерапії заснований на використанні фотонів, наприклад рентгенівських променів. Залежно від кількості енергії, яку вони несуть, промені можна застосовувати для руйнування ракових клітин, розташованих на поверхні або більш глибоко в організмі. Чим більше енергія пучка рентгенівських променів, тим більше глибоко рентгенівські промені можуть проникати в тканину-мішень. Лінійні прискорювачі й бетатрони являють собою установки, які створюють рентгенівські промені істотно більшої енергії. Застосування установок для фокусування випромінювання (такого як рентгенівські промені) в ділянці пухлини називається радіотерапією з використанням зовнішнього пучка. Гамма-промені являють собою іншу форму фотонів, яку застосовують у радіотерапії. Гамма-промені утворюються спонтанно, коли певні елементи (такі як радій, уран і кобальт 60) випромінюють випромінювання при своєму розкладанні або розпаді. Інший метод, який дозволяє піддавати ракові клітини випромінюванню, полягає в тому, що радіоактивні імпланти поміщають безпосередньо в порожнину пухлини або тіла. Цей метод називається внутрішньою радіотерапією. Брахітерапія (близькофокусна рентгенотерапія), інтерстиціальне опромінення й внутрішньопорожнинне опромінення являють собою різні типи внутрішньої радіотерапії. При такому лікуванні доза опромінення концентрується в невеликій ділянці й пацієнт знаходиться в клініці протягом декількох днів. Внутрішню радіотерапію часто застосовують при лікуванні раку мови, матки й шийки матки. Ще одним методом є інтраопераційне опромінення, при якому більшу дозу випромінювання від зовнішнього джерела направляють на пухлину й навколишню тканину при хірургічній операції. Наступний підхід являє собою радіотерапію з використанням пучка частинок. Цей тип терапії відрізняється від фотонної радіотерапії тим, що в ньому для лікування локалізованих типів раку використовуються субатомні частинки, які швидко рухаються. Деякі частинки (нейтрони, піони й важкі іони) приносять на своєму шляху при проходженні через тканину більше енергії, ніж рентгенівські промені або гамма-промені, що викликає більше пошкодження тих клітин, які вони уражають. Цей тип випромінювання часто називають випромінюванням з більшим лінійним перенесенням енергії (великий ЛПЕ). Використання радіочутливих агентів дозволяє з більшою ймовірністю здійснювати пошкодження ракових клітин, а використання радіозахисних агентів дозволяє захищати здорові тканини від впливів випромінювання. Для підвищення чутливості

тканини до випромінювання можна застосовувати також гіпертермію, тобто використання нагрівання. В іншому методі для доставки доз випромінювання безпосередньо в уражену раком ділянку використовують радіоактивномічені антитіла (радіоімунотерапія). Для зв'язування радіоізоотопу з антитілом існують численні методи, відомі в даній галузі. Наприклад, для введення радіоактивного йоду можна застосовувати метод, описаний в WO 93/05804. Інший метод полягає у використанні лінійної молекули для зв'язування антитіла й радіоізоотопу, наприклад MAG-3 (US 5082930, EP 0247866), MAG-2 GABA (US 5681927; EP 0284071) і N2S2 (фентіоат, US 4897255; US 5242679; EP 0188256). Ще одним методом є попередня направлена радіоімунотерапія, яку можна застосовувати для мінімізації токсичної дії випромінювання за допомогою розділення антитіла із тривалим часом знаходження в кровотоці й радіонукліда зі швидким кліренсом (Drugs of the future, 28 (2), 2003, стор. 167-173). Фахівець у даній галузі легко може знайти докладний опис протоколів для радіотерапії (Cancer Radiotherapy: Methods and Protocols (Methods in Molecular Medicine), під ред. Huddart R. A., вид-во Human Press, 2002). Фахівцеві в даній галузі відомо як визначати відповідні дози й схему введення лікарського засобу залежно від природи захворювання й конституції пацієнта. Зокрема, фахівцеві в даній галузі відомо як оцінювати обмежуючу дозу токсичності (ОДТ) і як визначати максимальну переносиму дозу (МПД) відповідно.

Спільне введення й/або комбінована терапія

Мається на увазі, що спільне введення селективного антагоніста протеїн-тирозин-кіназного рецептора й додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента; й/або спільне лікування за допомогою радіотерапії або радіоімунотерапії, включає введення й/або послідовне за часом лікування або одночасне введення й/або лікування. Для послідовного введення й/або обробки певний антагоніст протеїн-тирозин-кіназного рецептора можна вводити до або після введення додаткового хіміотерапевтичного агента або терапевтичного агента, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичного або синтетичного терапевтичного агента й/або до або після лікування за допомогою радіотерапії або радіоімунотерапії.

Діючі речовини можна вводити перорально, букально, парентерально, за допомогою спрею для інгаляції, ректально або місцево, причому переважним є пероральне введення. Парентеральне введення може являти собою підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові або інтратермальні ін'єкції й введення шляхом інфузії.

Діючі речовини можна вводити перорально з використанням різноманітних форм лікарського засобу, тобто їх можна включати в сполученні з різними фармацевтично прийнятними інертними носіями до складу лікарських засобів у вигляді таблеток, капсул, пастилок, коржів, твердих цукерок, порошків, спреїв, водних суспензій, еліксирів, сиропів і т.п. Такі носії включають тверді розріджу-

вачі або наповнювачі, стерильні водні середовища й різні нетоксичні органічні розчинники. Крім того, такі пероральні фармацевтичні композиції можна відповідним чином підсолоджувати й/або надавати їм приємного смаку за допомогою різних агентів, які звичайно застосовують для цих цілей. У цілому сполуки, запропоновані в даному винаході, присутні в таких пероральних формах лікарського засобу в концентраціях від приблизно 0,5 до приблизно 90 мас.% у перерахунку на масу всієї композиції, у кількостях, достатніх для одержання необхідних стандартних доз. Іншими придатними формами лікарського засобу для сполук, запропонованих у даному винаході, є композиції й пристрої з контрольованим вивільненням, добре відомі фахівцям, які практикують у даній галузі.

Для перорального введення можна застосовувати таблетки, які містять різні ексципієнти, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію й фосфат кальцію, разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль, переважно картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота й певний силікатний комплекс, зв'язувальними агентами, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин й аравійська камедь. Крім того, як наповнювачі в м'якій і твердій желатиновій капсулах можна застосовувати також замаслювачі, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію й тальк, або складі аналогічного типу; у тому числі лактозу або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи. Якщо для перорального введення потрібні водні суспензії й/або еліксири, то основну діючу речовину, яка входить до їх складу, можна об'єднувати з різними підсолоджувальними речовинами або коригентами, фарбувальними речовинами або барвниками й при необхідності з емульгаторами й/або водою, етанолом, пропіленгліколем, гліцерином і різними їх комбінаціями вказаного типу.

Для перорального введення найбільш придатною фармацевтичною формою лікарського засобу, яка містить певний антагоніст протеїнкіназного рецептора, запропонований у даному винаході, є м'які желатинові капсули. М'які желатинові капсули, придатні для капсулювання фармацевтичних сполук, і метод їх виготовлення описані, наприклад, у патентах GB 395546, US 2720463, US 2870062, US 4829057 й у наступних публікаціях: ANON, вид-во Verpack-Rundsch., том 21, 1, січень 1970, стор. 136-138; Lachman й ін., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, глава I3, вид-во Lea & Febiger, 1970, Ebert, Soft Gelatine Capsules: An Unique Dosage Form, репринт із Pharmaceutical Technology, жовтень 1977 й R. P. Jimerson, Soft Gelatine Capsules Update, Drug Development and Industrial Pharmacy, том 12 (8 й 9), 1986, стор. 1133-1144).

Для цілей парентерального введення можна застосовувати розчини сполук у кунжутній або арахісовій олії або у водному пропіленгліколі, а також стерильні водні розчини відповідних фармацевтично прийнятних солей. Такі водні розчини при необхідності зручно забуферувати і надавати ізотонічність рідкому розріджувачу за допомогою достатньої кількості фізіологічного розчину або глюкози. Вказані водні розчини особливо придатні

для цілей внутрішньовенної, внутрішньом'язової й підшкірної ін'єкції. У цьому зв'язку слід зазначити, що застосовувані стерильні водні середовища легко можуть бути отримані за допомогою стандартних методів, добре відомих фахівцям у даній галузі. Наприклад, як рідкий розріджувач як правило застосовують дистильовану воду й кінцевий препарат пропускають через придатний бактеріальний фільтр, такий як фільтр зі спеченого скла або діатомова земля, або неглазурований порцеляновий фільтр. Переважними фільтрами цього типу є фільтр Беркефельда, Чамберленда й дисковий азбест-металевий фільтр Зейтца, через які рідину всмоктують у стерильний контейнер за допомогою вакуумної помпи. При приготуванні таких придатних для ін'єкції розчинів потрібно здійснювати необхідні стадії для гарантії того, що кінцеві продукти одержують у стерильних умовах.

Для цілей трансдермального введення форма лікарського засобу конкретної сполуки або сполук може являти собою, наприклад розчини, лосьйони, мазі, креми, гелі, супозиторії, композиції із пролонгованим вивільненням з обмеженою швидкістю й пристрої для них. Такі форми лікарського засобу містять конкретну сполуку або сполуки й можуть включати етанол, воду, підсилювач проникнення й інертні носії, такі як желувальні агенти, мінеральне масло, емульгатори, бензиловий спирт і т.п.

Відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу певний антагоніст протеїн-тирозинкіназного рецептора або його поліморф або фармацевтично прийнятну сіль можна вводити в такий добовий дозі, щоб рівень діючої речовини в плазмі становив від 10 до 500нг/мл протягом принаймні 12год при 24-годинних інтервалах між прийомами лікарського засобу.

Відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу певний антагоніст протеїн-тирозинкіназного рецептора або його поліморф або фармацевтично прийнятну сіль можна вводити в добовій дозі, що становить від 2 до 20мг/кг ваги тіла.

Додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент можна вводити, застосовуючи придатні форми лікарського засобу, рівні доз і пристрою, добре відомі фахівцям у даній галузі. Відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу, у тому випадку, якщо додатковий хіміотерапевтичний агент або терапевтичний агент, який зустрічається в природних умовах, чи напівсинтетичний або синтетичний терапевтичний агент являє собою стероїд, то стероїд можна вводити в добовій дозі від 5 до 500мг.

Як уже вказано вище, фахівець у даній галузі легко може знайти докладні протоколи радіотерапії. Фахівцеві в даній галузі відомо як визначати відповідні дози й схему застосування залежно від природи захворювання й конституції пацієнта. Зокрема, фахівцеві в даній галузі відомо як оцінювати обмежуючу дозу токсичності (ОДТ) і як визначати максимальну переносиму дозу (МПД) відповідно.

Вивчення комбінації *in vitro* й *in vivo*, що демонструє здатність інгібувати проліферацію й/або індукувати апоптоз пухлинних клітин

Наведені нижче приклади комбінацій, експериментів *in vitro* з використанням репрезентативних клітинних ліній або експериментів *in vivo* з використанням безтимусних мишей, які несуть певні пухлини демонструють здатність комбінації, яка містить певний антагоніст протеїн-тирозинкіназного рецептора в сполученні з додатковим хіміотерапевтичним агентом, і/або застосовується разом з радіотерапією, інгібувати проліферацію ендотеліальних або пухлинних клітин й/або індукувати апоптоз пухлинних клітин. Таким чином, ці приклади служать для ілюстрації даного винаходу.

Приклади комбінацій

1. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятої солі, і стероїду, призначена для лікування резистентної множинної мієломи або множинної мієломи, яка знаходиться на стадії рецидиву.

Дослідження *in vitro*, які здійснювали з використанням моносульфонату 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)аніліно)-1-фенілметилден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (сполуки MEC(P)), продемонстрували, що ця конкретна сполука має несподівані властивості, які роблять її особливо переважною для лікування захворювань, вказаних у даному винаході, насамперед у сполученні зі стероїдом і більш конкретно з дексаметазоном.

Із вказаних несподіваних властивостей особливо важливими для певних показань є наступні: інгібування тирозинкіназ VEGFR1-3, PDGFR α ; інгібування представників src-сімейства тирозинкіназ і потенційне інгібування проліферації клітин мієломи; інгібування неоангіогенезу, індукованого VEGF й bFGF; інгібування паракринової секреції IL-6; інгібування клітинного контакту, опосередкованого секрецією IL-6; інгібування аутокринних впливів VEGF й bFGF; безпосередня індукція апоптозу клітинних ліній, які несуть транслокацію t(4; 14).

Вказана конкретна сполука, очевидно, є також особливою переважною для лікування множинної мієломи. Наведені нижче сучасні дані підтверджують можливість вибору цієї конкретної сполуки для вказаної мети: розвиток неоваскуляризації паралельно з інфільтрацією кісткового мозку при використанні моделі мишиної множинної мієломи (Yaccoby й ін., Blood, т. 92 (8), 1998, стор. 2908-2913) і в пацієнтів, які страждають від множинної мієломи при прогресуванні (Vaccsa й ін., Blood, т. 93 (9), 1999, стор. 3064-3073; Kumar та ін., Blood, 2002, Blood First Edition Paper, попередня публікація 17 жовтня 2002, DOI 10.1182/blood-2002-08-2441); дані про те, що VEGF ефективно стимулює ангіогенез (Toї й ін. Lancet Oncol., т. 2, 2001, стор. 667-673); VEGF експресується й секретується клітинами множинної мієломи (Dankbar й ін., Blood, т. 95 (8), 2000, стор. 2630-2636; Bellamy й ін., Cancer Res., т. 59 (3), стор. 728-733); VEGF індукує секре-

цію IL-6 зі стромальних клітин кісткового мозку, що у свою чергу підсилює експресію VEGF із клональних плазматичних клітин (Dankbar й ін., Blood, т. 95 (8), 2000, стор. 2630-2636); IL-6 розглядається як основний фактор росту клітин множинної мієломи in vivo (Klein й ін., Blood, т. 85 (4), 1995, стор. 863-872); IL-6 інгібує індуковану дексаметазоном загибель клітин мієломи (Hardin й ін., Blood, т. 84 (9), 1994, стор. 3063-3070); VEGF індукує проліферацію й «запускає» міграцію клітин множинної мієломи (Podar й ін., Blood, т. 98 (2), 2001, стор. 428-435); VEGF підсилює резорбцію складається з остеокластів кісткової тканини, що є характерною рисою множинної мієломи (Nakagawa й ін., FEBS Lett., т. 473 (2), 2000, стор. 161-164; Niida й ін., J. Exp. Med., т. 190 (2), 1999, стор. 293-298); FGFR3 індукує проліферацію, інгібує апоптоз і бере участь у розвитку клітин мієломи (Chesi й ін., Blood, т. 97 (3), 2001, стор. 729-736; Plowright й ін., Blood, т. 95 (3), 2000, стор. 992-998); у популяції пацієнтів, що страждають від мієломи, порушена регуляція і конститутивно активований FGFR3 (Chesi й ін.,

Blood, т. 97 (3), 2001, стор. 729-736; Chesi й ін., Nat. Genet., т. 16 (3), 1997, стор. 260-264); src-сімейство кіназ бере участь у проліферативних реакціях, індукованих при мієломі (Ishikawa й ін., Blood, 99 (6), 2002, стор. 2172-2178).

Наведені нижче результати експериментів in vitro свідчать про те, що властивості сполуки MEC(P) роблять її особливо переважною для лікування множинної мієломи.

У першому експерименті вивчали інгібуючу дію сполуки MEC(P) на секрецію IL-6 стромальними клітинами кісткового мозку (BMSC-клітини) при використанні різних концентрацій (0, 10, 50, 125, 250 й 500нМ) MEC(P) у нативних умовах (нативний) і в умовах стимуляції клітин за допомогою факторів росту bFGF (+ bFGF) або VEGF (+ VEGF). Для порівняння вивчали також інгібуючу дію з використанням антитіл до bFGF (н-анти-bFGF), до VEGF (+ анти-VEGF) і комбінації антитіла до bFGF і до VEGF (+anti-bFGF + анти-bFGF). Результати експерименту представлені нижче в таблиці II:

Таблиця II

Концентрація MEC(P)	Інгібування секреції IL-6 BMSC-клітинами					
	Нативний	+ bFGF	+ VEGF	+анти-bFGF	+ анти-VEGF	+анти-VEGF + анти-bFGF
0 нМ	124,2	216,9	107,4	77,7	118,9	71,1
10 нМ	130,2	150,5	122,3	68,9	148,6	68,1
50 нМ	170,4	179,7	130,7	81,3	155,2	63,4
125 нМ	97,5	91,2	141,0	42,4	166,7	86,1
250 нМ	76,5	76,9	65,5	33,0	89,4	45,0
500 нМ	39,6	43,4	14,8	20,2	16,2	13,5

Результати цього експерименту свідчать про те, що сполука MEC(P) у концентрації ≥ 250 нМ інгібує основний рівень (нативні умови), а також стимульовану bFGF/VEGF секрецію IL-6 стромальними клітинами кісткового мозку (BMSC-клітини), і що інгібування є більш вираженим у порівнянні з інгібуванням антитілами. Оскільки раніше встановлено, що фактори росту bFGF й VEGF (які вивільняються клітинами мієломи) стимулюють виробництво й секрецію BMSC-клітинами й мікросудинним епітелієм IL-6, який сам стимулює виробництво клітинами мієломи факторів росту bFGF й VEGF, то інгібування секреції IL-6 сполукою, запропонованою у даному винаході, свідчить

про її ефективність при лікуванні множинної мієломи.

В іншому експерименті вивчали інгібуючу дію сполуки MEC(P) на секрецію IL-6 у транслункових і контактних спільних культурах клітин мієломи (клітинні лінії мієломи U-266) і стромальних клітин кісткового мозку (BMSC-клітини) при використанні різних концентрацій MEC(P) (0, 50, 125, 250 й 500нМ). Для порівняння також було вивчено інгібуючу дію на монокультури BMSC (нативний) і як контроль визначений рівень секреції в монокультурах U-266. Результати експерименту представлені нижче в таблиці III.

Таблиця III

Концентрація MEC(P)	Інгібування секреції IL-6			
	Монокультури BMSC	Спільні транслункові культури U-266 + BMSC	Спільні контактні культури U-266 + BMSC	Монокультури U-266
0 нМ	153,5	336,1	348,1	2,0
50 нМ	213,4	354,5		
125 нМ	192,1	297,6	259,6	
250 нМ	69,9	231,1	199,4	
500 нМ	38,6	123,9	114,7	

Результати цього експерименту свідчать про те, що сполука MEC(P) має здатність знижувати основний (нативні умови) рівень секреції IL-6 культурами BMSC, стимульованих клітинами мієломи в транслункових і контактних спільних культурах. Звідси можна зробити висновок, що сполука MEC(P) впливає на зв'язок мієлома-stroma, що забезпечує направлений перенос мікрооточення кісткового мозку шляхом значного зниження залежного від NFκB виробництва IL-6. Це ще раз підтверджує ефективність сполуки, запропонованої в даному винаході, при лікуванні множинної мієломи.

В інших експериментах встановлено, що сполука MEC(P) має проапоптозну дію відносно клітин мієломи лінії MM1.s t (14; 16) (клітини мієломи MM1.s, які несуть транслокацію t (14;16)) і що сполука MEC(P) підсилює апоптоз, індукований дексаметазоном.

Виходячи із вказаних властивостей, можна зробити висновок, що сполука MEC(P) є особливо переважною для спільного лікування резистентної множинної мієломи й множинної мієломи, яка знаходиться на стадії рецидиву в сполученні зі стероїдом, і насамперед дексаметазоном.

2. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFRα і β, FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі, і біфункціонального антагоніста рецептора епідермального фактора росту (EGF) і рецептора людського епідермального фактора росту типу 2 (HE типу 2) для лікування раку передміхурової залози, недрібноклітинного раку легень або колоректального раку.

Для оцінки впливу на зниження росту пухлини комбінованої терапії, заснованої на застосуванні субоптимальних доз антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFRα і β, FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, такого як дихлорид 2-3-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-метиламіно)феніламіно)-1-фенілметил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон (сполука позначена як C12 (P)), що являє собою дихлорид наведеної вище як приклад сполуки (P), і біфункціонального антагоніста рецептора епідермального фактора росту (EGF) і рецептора людського епідермального фактора росту типу 2 (HE типу 2), такого як сполука 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]аміно]-7-((S)-тетрагідрофуран-3-ілокси)хіназолін (сполука позначена як «інгібітор EGFR/HER2», і описана в WO 02/50043 як репрезентативна сполука в прикладі 1 (10)), у порівнянні з монотерапією, заснованою на застосуванні таких же доз, проводили наступний експеримент.

Для цієї мети безтимусним мишам (лінія NMRI nu/nu) ін'єкували підшкірно клітини лінії SKOV-3 (людська карцинома яєчників). Мишей, які несуть виявлені пухлини, випадковим чином розділяли на контрольну й оброблювані групи (N = 10). Мишам у

контрольній групі вводили тільки розчин носія (0,5%-ний Natrosol), мишам другої групи щодня вводили пероральним шляхом 15мг/кг «інгібітора EGFR/HER2», третій групі мишей щодня один раз у день вводили 50мг/кг C12 (P), а четвертій групі мишей вводили комбінацію, яка містить 15мг/кг «інгібітора EGFR/HER2» й 50мг/кг C12 (P). Результати цього експерименту представлені на Фіг.3.

Спочатку здійснювали щоденне пероральне введення протягом 31 дня. До цього моменту деякі миші з контрольної групи мали пухлини, розмір яких перевищував 2000мм³, і тому їх умертвляли. Розраховані значення (T/C), які означають співвідношення розмірів пухлин в оброблюваній і контрольній групі на цей момент часу склали 35% для групи, яку обробляли 15мг/кг «інгібітора EGFR/HER2», 32% для групи, яку обробляли 50мг/кг C12 (P), і 13% для групи, яку обробляли комбінацією. Ці результати ясно демонструють протипухлинну дію комбінації інгібіторів VEGFR-2 й EGFR/HER2 in vivo. Крім того, продовження лікування до 64 днів виявило дуже незначний ріст пухлин у групі, яку обробляли комбінацією, у порівнянні із групою, яку обробляли одним з компонентів комбінації, у цій групі пухлини зрештою вирости до розмірів, порівнянних з розмірами пухлин у контрольній групі.

На основі результатів цього експерименту можна зробити висновок, що комбінація сполук, дія яких направлена на різні механізми, які беруть участь і важливі для росту пухлини, таких як інгібітор VEGFR-2 C12 (P), який інгібує ангиогенез пухлини, і біфункціональний інгібітор EGFR/HER-2, такий як «інгібітор EGFR/HER2», який інгібує проходження сигналів проліферації через тирозинкіназний рецептор класу I, має синергетичну протипухлинну ефективність. Таким чином, всі комбінації інгібіторів ангиогенезу пухлини (наприклад, індолінонових похідних описаних в WO 02/36564, WO 99/52869, WO 00/18734, WO 00/73297, WO 01/27080, WO 01/27081 або WO 01/32651, низькомолекулярних антагоністів рецептора VEGF, описаних в WO 01/60814, WO 99/48868, WO 98/35958, і насамперед таких сполук, як ваталаніб (PTK-787/ZK222584), SU-5416, SU-6668, SU-11248, SU-14813, AZD-6474, AZD-2171, CP-547632, CEP-7055, AG-013736, IM-842 або GW-786034, моноклональних антитіл до рецептора VEGF, і насамперед Avastatin® (бевацизумаб) або IMC-1C11), з інгібіторами EGFR (такими, наприклад, як іресса (ZD-1839), тарцева (OSI-774), PKI-166, EKB-569, HKI-272 або херцептин), або з біфункціональними інгібіторами EGFR/HER-2 (наприклад, хінозоліновими похідними, описаними в WO 00/78735 й WO 02/50043, гефінінібом, ерлотинібом, CI-1033 або GW-2016), імовірно, повинні мати такими ж або подібні дії при застосуванні в протипухлинній терапії.

3. Спільна обробка з використанням антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFRα і β, FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)) і

радіотерапії, призначена для лікування раку молочної залози або раку яєчників.

4. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і іншого антагоніста VEGFR 2, PDGFR або bFGFR (наприклад ваталаніб (PTK-787, ZD-6474 або моноклонального антитіла Avastatin®) або антагоніста EGFR (наприклад терцева (OSI-774))), призначена для лікування колоректального раку, щільних пухлин, раку молочної залози, дрібноклітинного раку легень, дрібноклітинного раку легень або множинної мієломи.

5. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, -2 й -3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і антиметаболіту (наприклад гемцитабіну) і сполуки платини (наприклад цисплатину) або протиракового лікарського засобу рослинного походження (наприклад паклітакселу) і сполуки платини (наприклад карбоплатину), призначена для лікування дрібноклітинного раку легень або карциноми яєчників.

6. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і антагоністів гормонів (наприклад леупрореліну й флутаміду), призначена для безперервного й/або почергового лікування метастатичного чутливого до гормонів раку передміхурової залози.

7. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, -2 й -3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і похідного подофілотоксину (наприклад етопозиду) і сполуки платини (наприклад карбоплатину або цисплатину), призначена для лікування дрібноклітинного раку легень.

8. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і протиракового лікарського засобу рослинного походження (наприклад паклітакселу або таксолу), призначена для лікування карциноми яєчників, дрібноклітинного раку легень або раку передміхурової залози.

9. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-

Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і протиракового лікарського засобу рослинного походження (наприклад таксотеру), призначена для лікування раку передміхурової залози.

10. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і сполуки платини (наприклад карбоплатину) і протиракового лікарського засобу рослинного походження (наприклад паклітакселу), призначена для лікування карциноми яєчників, насамперед після абляції.

11. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і інгібітора топоізомерази I (наприклад топотекану) і антрацикліну (наприклад доксорубіцину), призначена для лікування раку яєчників.

12. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і інгібітора топоізомерази I (наприклад топотекану), призначена для лікування дрібноклітинного раку легень або карциноми яєчників.

13. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і протиракового лікарського засобу рослинного походження (наприклад доцетакселу) і стероїдного гормону, призначена для лікування резистентного до гормонів раку передміхурової залози.

14. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P))₅ і алкалоїду Vinca (наприклад навелбіну), призначена для лікування раку легень.

15. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і сполуки платини (на-

приклад карбоплатину або цисплатину, переважно карбоплатину) для лікування карциноми яєчників або недрібноклітинного раку легені.

16. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і інгібітора COX-2 (наприклад цефекоксибу, рофекоксибу або мелоксикаму), призначена для лікування раку ободової кишки або раку прямої кишки.

17. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і інгібітора 5-альфаредуктази (наприклад фінастериду), для лікування раку передміхурової залози.

18. Комбінація антагоніста принаймні одного з рецепторів, вибраних з VEGFR1-3, PDGFR α і β , FGFR1, 2 й 3, EGFR, HER2, IGF1R, HGFR або c-Kit, який є також антагоністом представника src-сімейства тирозинкіназ, або його поліморфа, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі (наприклад сполуки MEC(P)), і фотохіміотерапевтичного агента (PUVA, комбінація псоралену (M) і довгохвильового ультрафіолетового випромінювання (UVA)), призначена для лікування псоріазу.

Важливо відзначити, що для лікування онкологічних захворювань раціональний підхід з використанням спільної обробки, запропонованої в даному винаході, заснований на тому, що досягають терапевтичної переваги при лікуванні хворого раком пацієнта шляхом об'єднання молекул із специфічною й механістичною дією, які мають більш широкий спектр терапевтичної дії в результаті того, що:

- завдяки застосуванню комбінації клітин-мішені мають менше шансів вижити за допомогою їх можливих захисних механізмів;

- необхідні відповідні дози лікарських засобів можуть бути зменшені в порівнянні з дозами, застосовуваними в монотерапії, через адитивну або синергетичну дію комбінації;

- введення відповідних лікарських засобів у вигляді комбінації знижує ймовірність розвитку в пухлинних клітин резистентності до лікарських засобів, приводить до більш ефективної доставки певних лікарських засобів до пухлини (зниження тиску всередині пухлини) і може активувати інші шляхи загибелі пухлинних клітин.

Таким чином, можна очікувати, що, забезпечуючи направлену дію на різні клітинні структури й компартменти, комбінована терапія, запропонована в даному винаході, приводить до поліпшення показників виживаності або часу до прогресуючого розвитку пухлин у більшого числа пацієнтів у порівнянні з відповідними варіантами монотерапії. У результаті специфічної антиангіогенної терапії,

наприклад з використанням сполуки MEC(P), пухлини, імовірно, повинні мати меншу здатність до відновлення від ураження, яке викликається загальноприйнятною хіміотерапією. Крім того, у результаті блокування дій VEGF на проникність судин, очевидно, повинне відбуватися зниження інтерстиціального тиску в пухлинах, що забезпечує більш високий рівень проникнення цитотоксичних лікарських засобів. Підтримуюча терапія з використанням специфічного антиангіогенного агента, такого, наприклад, як сполуки MEC(P), після стандартної циторедукції, імовірно, також повинна приводити до консолідації реакції, одержуваної при цитотоксичній терапії.

Такий підхід підтверджується доклінічними даними про те, що комбінації антиангіогенних сполук із цитотоксичною терапією приводять до синергетичної протипухлинної активності.

Для лікування неонкологічних захворювань раціональний підхід, заснований на застосуванні спільної обробки, запропонованої в даному винаході, заснований на тому, що й у цьому випадку досягають терапевтичної переваги при лікуванні хворого на рак пацієнта шляхом об'єднання специфічно й механістично діючих молекул, які мають більш широкий спектр терапевтичної дії. Очікувана дія такої комбінації полягає в тому, що вона дозволяє усувати можливі захисні механізми клітин-мішеней, знижувати відповідні необхідні дози лікарського засобу в порівнянні з монотерапією (у результаті адитивної або синергетичної дії комбінації) і знижувати ймовірність розвитку в клітин-мішеней резистентності до лікарських засобів.

Опис креслень

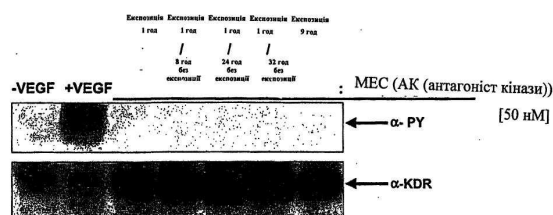
На кресленнях показано:

на Фіг.1 - інгібування фосфорилювання VEGFR-2 після різних варіантів обробки сполукою MEC(P) клітин лінії NIH3T3 KDR. На верхній панелі показані результати аналізу методом Вестерн-блотингу при використанні як зонда антитіла, специфічного для фосфорилованих залишків тирозину (α -PY). На нижній панелі показані результати аналізу методом Вестерн-блотингу при використанні як зонда антитіла, специфічного для VEGFR-2 ((-KDR);

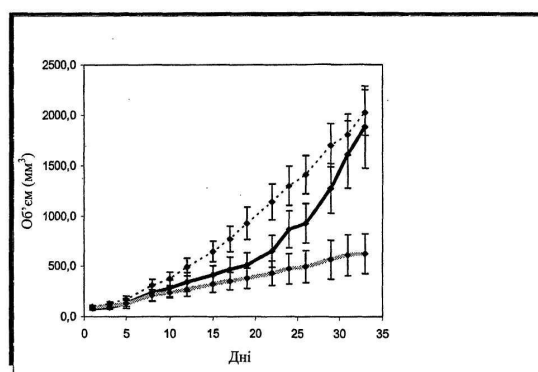
на Фіг.2 - дані про розвиток об'єму пухлин у безтимиусних мишей, які несуть підшкірні пухлини FaDu, без обробки (пунктирна лінія), при пероральному введенні двічі на тиждень дози 50мг/кг сполуки MEC(P) (чорна лінія) або при пероральному введенні двічі в тиждень дози 100мг/кг сполуки MEC(P) (сіра лінія);

на Фіг.3 - дані про розвиток пухлин у безтимиусних мишей, які несуть підшкірні пухлини раку яєчника лінії SKOV-3, без обробки (пунктирна лінія), при пероральному введенні щодня по 15мг/кг «інгібітора EGFR/HER2» (трикутники), при пероральному введенні щодня по 50мг/кг C12 (P) (квадрати) або при введенні комбінації, яка містить 15мг/кг «інгібітора EGFR/HER2» і 50мг/кг C12 (P) (ромби).

ФІГУРА 1



ФІГУРА 2



ФІГУРА 3

