



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127409** (13) **C2**
(51) МПК (2023.01)

A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2019 09792</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.03.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 17.08.2023</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/480,226</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.03.2017</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.02.2020, Бюл.№ 4</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 16.08.2023, Бюл.№ 33</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/025547, 30.03.2018</p>	<p>(72) Винахідник(и): Хант Хейзл (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): КОРЦЕПТ ТЕРАП'ЮТИКС, ІНК., 149 Commonwealth Drive, Menlo Park, California 94025, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Шапович Тетяна Іванівна, реєстр. №240</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2017023694, A1, 09.02.2017 WO2016141365, A1, 09.09.2016 US2011269728, A1, 03.11.2011 WO2015077530, A1, 28.05.2015 West ET AL, "Abstract PD3-02: Second-generation selective glucocorticoid receptor modulators in triple-negative breast cancer I", Cancer Research. Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR, doi:10.1158/1538-7445.SABCS15-PD3-02, (20160101), XP055544435 [X] 1-13,15 * the whole document * [I] 14 STRINGER-REASOR ERICA M ET AL, "Glucocorticoid receptor activation inhibits chemotherapy-induced cell death in high-grade serous ovarian carcinoma", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, (20150901), vol. 138, no. 3, doi:10.1016/J.YGYNO.2015.06.033, ISSN 0090-8258, pages 656 - 662, XP029262008 [X] 1-13,15 * the whole document * [I] 14 BLOCK, T. S. et al., "Glucocorticoid receptor expression in 20 solid tumor types using immunohistochemistry assay", Cancer Management and Research, (20170306), vol. 9, pages 65 - 72, See page 70, left column, paragraph 1, and figures 2, 3</p>
---	---

(54) МОДУЛЯТОРИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

UA 127409 C2

(57) Реферат:

Розкриті способи лікування суб'єкта, що має ракову пухлину. Зазначені способи включають введення суб'єкту ефективної кількості нестероїдного селективного модулятора глюкокортикоїдного рецептора (СМГР) та ефективної кількості хіміотерапевтичного агента. Зазначена пухлина може являти собою рак шийки матки. СМГР може являти собою конденсований азадекалін. У різних варіантах реалізації СМГР може являти собою конденсований азадекалінгетероарилкетон або конденсований октагідроазадекалін.

Рівень техніки

Рак є основною причиною смертності у США. Наприклад, рак шийки матки часто має несприятливий прогноз, навіть якщо він діагностований на ранній стадії, та його ознаки та симптоми можуть не проявлятися, поки рак не перейде у досить важку форму та повне хірургічне видалення стане неможливим.

Традиційні способи лікування різних видів раку, таких як рак шийки матки, включають хірургічну операцію, променеву терапію та хіміотерапію. Не будь-який рак і не будь-який рак шийки матки є операбельним на момент постановки діагнозу. У випадку пухлин, таких як пухлини шийки матки, які знаходяться на пізній стадії, часто потрібне лікування методом променевої терапії або хіміотерапії.

У випадку променевої терапії потрібно максимально впливати на уражені тканини та при цьому не зачіпати здорових навколишніх тканин. Внутрішньотканинна терапія, при якій у пухлину вводять голки, що містять джерело радіоактивного випромінювання, стала цінним новим підходом. При такому підході великі дози випромінювання можна доставляти локально, при цьому не зачіпаючи навколишні здорові структури. Інтраопераційна променева терапія, при якій пучок променів направляють безпосередньо на пухлину у процесі хірургічної операції, тоді як здорові структури відсувають від пучка на безпечну відстань, являє собою ще один спеціалізований метод опромінення. Знов-таки зазначений метод забезпечує ефективне опромінення пухлини при обмеженні впливу на навколишні структури. Незважаючи на очевидну перевагу підходів, оснований на локальному регулюванні опромінення, показник виживаності пацієнтів як і раніше дуже низький.

У основі хіміотерапії лежить генералізоване ушкодження ДНК та дестабілізація хромосомної структури, яка у остаточному підсумку приводить до руйнування ракових клітин. Однак неселективна природа зазначеного лікування часто приводить до серйозних та виснажливих побічних ефектів. Системне застосування зазначених лікарських засобів може приводити до ушкодження в основному здорових органів та тканин та ставити під загрозу довготривале здоров'я пацієнта.

Вплив сигнального шляху, опосередкованого глюкокортикоїдним рецептором ("ГР"), на ракові клітини у цілому є суперечливим. З одного боку, вважають, що активація сигнальних шляхів ГР забезпечує перевагу, що полягає у стимулюванні апоптозу злоякісних клітин різних видів раку лімфатичної системи. Див. Schlossmacher, J. Endocrino. (2011) 211, 17-25. З іншого боку, повідомлялося, що агенти, які блокують сигнальний шлях ГР, можуть підсилювати ефект від хіміотерапії при знищенні клітин раку молочної залози. Див. патент США № 9149485. Міфепристон, стероїдний неселективний агент, який блокує сигнальний шлях ГР та інші стероїдні сигнальні шляхи (включаючи сигнальний шлях рецептору прогестерону), був запропонований для лікування раку шийки матки (публікація заявки на патент США № 2004/0102422). Однак вважають, що передача сигналу ГР виявляє протилежний ефект при деяких інших видах раку. Наприклад, поширена думка щодо раку підшлункової залози полягає у тому, що глюкокортикоїд, наприклад дексаметазон, може послабляти побічні ефекти хіміотерапевтичного агенту, та його слід вводити разом з хіміотерапевтичними агентами при лікуванні раку підшлункової залози. Див. Zhang et al., BMC Cancer, 2006 March 15 6:61. Крім того, повідомлялося, що дексаметазон, агоніст глюкокортикоїдного рецептору, інгібує ріст клітин раку підшлункової залози. Див., Normal et al., J. Surg. Res. 1994 Jul; 57(1): 33-8. Таким чином, повідомлення у літературі часто суперечливі, та залишається неясним, буде глюкокортикоїдна передача сигналу впливати на рак чи ні, та чи може такий вплив бути позитивним або негативним.

Відповідно, беручи до уваги відсутність ефективних варіантів засобів лікування для багатьох пацієнтів, що мають рак, необхідні поліпшені засоби лікування ракових пухлин, включаючи рак шийки матки.

Короткий опис винаходу

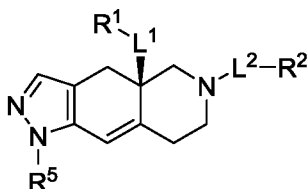
У даному описі розкриті нові способи лікування суб'єкта, що має ракову пухлину, таку як ракова пухлина шийки матки або інша ракова пухлина (наприклад, рак молочної залози, рак яєчника, рак передміхурової залози). У даній заявці запропоновані нові та несподівані види комбінованої терапії, у яких застосовуються нестероїдні сполуки, які інгібують передачу сигналу ГР, для лікування пацієнтів, що страждають на рак, включаючи пацієнтів, що страждають на рак шийки матки та інші види раку. Зазначені способи включають введення зазначеному суб'єктові ефективної кількості хіміотерапевтичного агенту та ефективної кількості нестероїдного селективного модулятора глюкокортикоїдного рецептору (СМГР) для зниження пухлинного навантаження ракової пухлини у зазначеного суб'єкта. У деяких випадках зазначена ракова пухлина являє собою ракову пухлину шийки матки.

У деяких випадках зазначений хіміотерапевтичний агент обраний із групи, що складається з антимікротубулінових агентів, алкілюючих агентів, інгібіторів топоізомерази, агентів, що викликають стрес ендоплазматичного ретикулуму, антиметаболітів, інгібіторів мітозу та їх комбінацій. У деяких випадках зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою таксан. У деяких випадках зазначений хіміотерапевтичний агент обраний із групи, що складається з наб-
 5 паклітакселу, 5-фторурацилу (5-FU), гемцитабіну, цисплатину та капецитабіну.

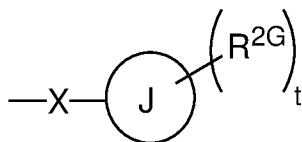
У деяких випадках зазначений модулятор глюкокортикоїдного рецептору вводять перорально. У деяких випадках зазначений модулятор глюкокортикоїдного рецептору вводять шляхом кризьшкірного застосування, за допомогою небулізованої суспензії або за допомогою аерозольного спрею.
 10

У деяких випадках ефективна кількість СМГР являє собою добову дозу від 1 до 100 мг/кг/добу, причому зазначений СМГР вводять із щонайменше одним хіміотерапевтичним агентом. У деяких варіантах реалізації добова доза СМГР становить 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 або 100 мг/кг/добу. У деяких випадках зазначений модулятор
 15 глюкокортикоїдного рецептору вводять протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 або 80 тижнів.

У деяких випадках скелет зазначеного модулятора глюкокортикоїдного рецептору являє собою конденсований азадекалін. У деяких випадках зазначений конденсований азадекалін являє собою сполуку, що має наступну формулу:
 20

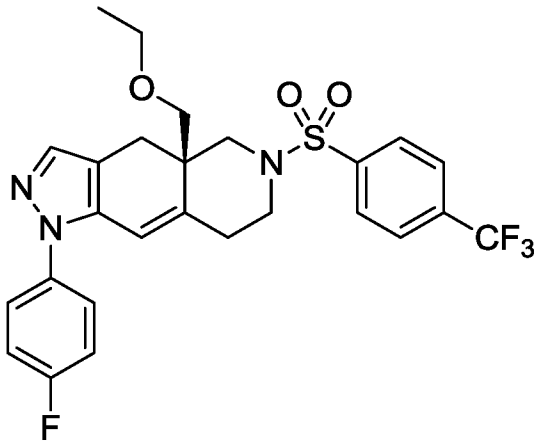


де L^1 та L^2 являють собою фрагменти, незалежно вибрані зі зв'язку та незаміщеного алкілену; R^1 являє собою фрагмент, вибраний з незаміщеного алкілу, незаміщеного гетероалкілу, незаміщеного гетероциклоалкілу, $-OR^{1A}$, $NR^{1C}R^{1D}$, $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ та $-C(O)OR^{1A}$, де R^{1A} являє собою фрагмент, вибраний з водню, незаміщеного алкілу та незаміщеного гетероалкілу, R^{1C} та R^{1D} являють собою фрагменти, незалежно вибрані з незаміщеного алкілу та незаміщеного гетероалкілу, де R^{1C} та R^{1D} необов'язково об'єднані з утворенням незаміщеного кільця з атомом азоту, до якого вони приєднані, причому зазначене кільце необов'язково містить додатковий атом азоту кільця; R^2 має формулу:
 25
 30

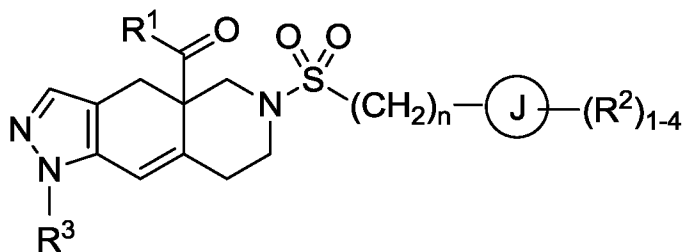


де R^{2G} являє собою фрагмент, вибраний з водню, галогену, незаміщеного алкілу, незаміщеного гетероалкілу, незаміщеного циклоалкілу, незаміщеного гетероциклоалкілу, $-CN$ та $-CF_3$; J являє собою феніл; t являє собою ціле число від 0 до 5; X являє собою $-S(O_2)-$; та R^5 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-5 групами R^{5A} , де R^{5A} являє собою фрагмент, вибраний з водню, галогену, $-OR^{5A1}$, $S(O_2)NR^{5A2}R^{5A3}$, $-CN$ та незаміщеного алкілу, де R^{5A1} являє собою фрагмент, вибраний з водню та незаміщеного алкілу, та R^{5A2} та R^{5A3} являють собою
 35
 40

фрагменти, незалежно вибрані з водню та незаміщеного алкілу, або її солі та ізомери.
 У деяких випадках зазначений конденсований азадекалін являє собою



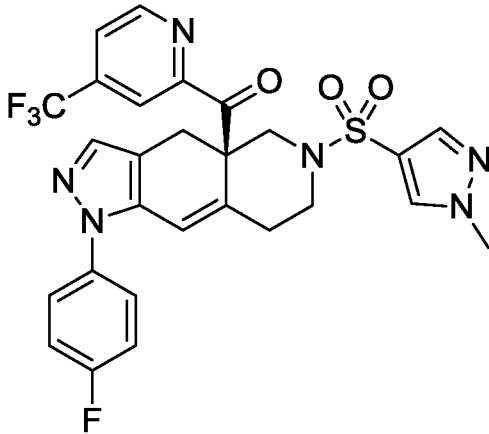
У деяких випадках скелет модулятора глюкокортикоїдного рецептору являє собою конденсований азадекалінгетероарилкетон або конденсований октагідроазадекалін. У деяких випадках конденсований азадекалінгетероарилкетон являє собою сполуку, що має формулу:



де R^1 являє собою гетероарильне кільце, яке містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S, необов'язково заміщене 1-4 групами, кожна з яких незалежно вибрана з R^{1a} ; кожен R^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, C_{1-6} алкілу, галогену, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, CN, N-оксиду, C_{3-8} циклоалкілу та C_{3-8} гетероциклоалкілу; кільце J вибране з групи, яка складається з циклоалкільного кільця, гетероциклоалкільного кільця, арильного кільця та гетероарильного кільця, причому зазначені гетероциклоалкільне та гетероарильне кільця містять від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S; кожен R^2 незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, C_{1-6} алкілу, галогену, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} алкіл- C_{1-6} алкокси, CN, OH, $NR^{2a}R^{2b}$, $C(O)R^{2a}$, $C(O)OR^{2a}$, $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, SR^{2a} , $S(O)R^{2a}$, $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} циклоалкілу та C_{3-8} гетероциклоалкілу, причому зазначені гетероциклоалкільні групи необов'язково заміщені 1-4 групами R^{2c} ; альтернативно дві групи R^2 , зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, об'єднані з утворенням оксогрупи (=O); альтернативно дві групи R^2 об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця, що містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 3 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S, причому зазначене гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами R^{2d} ; кожен R^{2a} та R^{2b} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню та C_{1-6} алкілу; кожен R^{2c} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, CN та $NR^{2a}R^{2b}$; кожен R^{2d} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню та C_{1-6} алкілу, або дві групи R^{2d} , приєднані до одного і того ж атому кільця, об'єднані з утворенням (=O); R^3 вибраний з групи, яка складається з фенолу та піридилу, кожен з яких необов'язково заміщений 1-4 групами R^{3a} ; кожен R^{3a} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, галогену та C_{1-6} галогеналкілу; та нижній індекс n являє собою ціле число від 0 до 3; або її солі та ізомери.

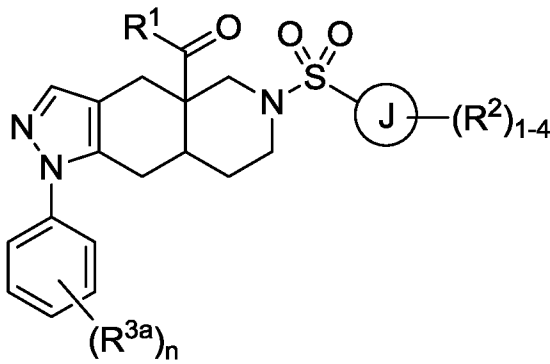
У деяких випадках зазначений конденсований азадекалінгетероарилкетон являє собою

35



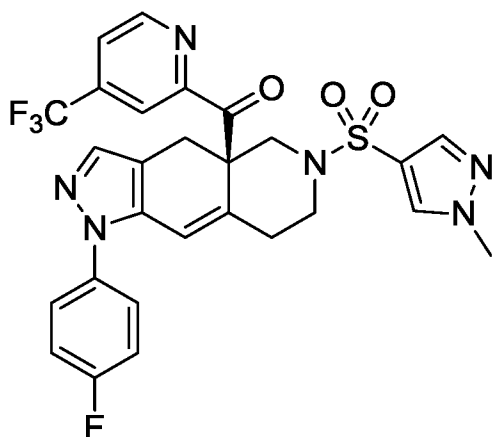
У деяких випадках зазначений конденсований октагідроазадекалін являє собою сполуку, що має формулу:

5

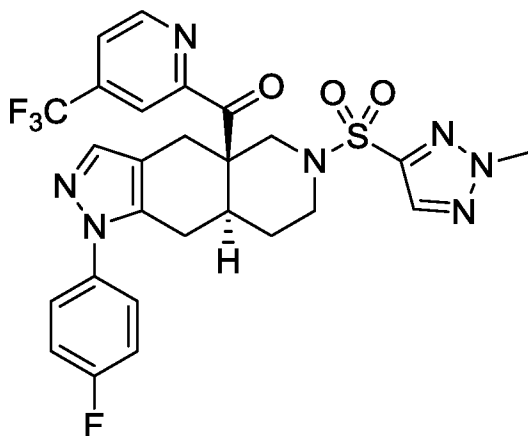


де R^1 являє собою гетероарильне кільце, яке містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S, необов'язково заміщене 1-4 групами, кожна з яких незалежно вибрана з R^{1a} ; кожен R^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, C_{1-6} алкілу, галогену, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, N-оксиду та C_{3-8} циклоалкілу; кільце J вибране з групи, яка складається з арильного кільця та гетероарильного кільця, що містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S; кожен R^2 незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, C_{1-6} алкілу, галогену, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} алкіл- C_{1-6} алкокси, CN, OH, $NR^{2a}R^{2b}$, $C(O)R^{2a}$, $C(O)OR^{2a}$, $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, SR^{2a} , $S(O)R^{2a}$, $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} циклоалкілу та C_{3-8} гетероциклоалкілу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S; альтернативно дві групи R^2 , приєднані до сусідніх атомів кільця, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця, що містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 3 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S, причому зазначене гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами R^{2c} ; кожен R^{2a} , R^{2b} та R^{2c} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню та C_{1-6} алкілу; кожен R^{3a} незалежно являє собою галоген; та нижній індекс n являє собою ціле число від 0 до 3, або її солі та ізомери.

У деяких випадках СМГР являє собою сполуку СОРТ125134, тобто (R)-(1-(4-фторфеніл)-6-((1-метил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл)-4,4а,5,6,7,8-гексагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4а-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, що має наступну структуру:



- У деяких випадках СМГР являє собою сполуку CORT125281, тобто ((4aR,8aS)-1-(4-фторфеніл)-6-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)сульфоніл)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-октагідро-1H-піразоло[3,4-g]ізохінолін-4a-іл)(4-(трифторметил)-піридин-2-іл)метанон, що має наступну структуру:



10 Короткий опис креслень

На Фіг. 1 представлені дані росту пухлини для п'яти груп мишей, яких піддавали лікуванню 1) внутрішньовенно (в/в) носієм; 2) в/в паклітакселем у дозі 7,5 мг/кг;

3) CORT125134 (30 мг/кг) та паклітакселем (7,5 мг/кг); 4) в/в паклітакселем у дозі 15 мг/кг та 5) CORT125134 (30 мг/кг) та паклітакселем (15 мг/кг).

- 15 На Фіг. 2 представлений ефект CORT125134 у комбінації з паклітакселем на моделі ксенотрансплантату тричі негативного раку молочної залози (TNBC) у мишей. У кожній групі було по 10 мишей, CORT125134 вводили перорально щодоби, паклітаксел вводили внутрішньовенно кожні 4 доби. Представлене середнє значення + стандартна похибка середньої величини (SEM).

- 20 На Фіг. 3 представлений ефект CORT125134 у комбінації з гемцитабіном/карбоплатином на моделі ксенотрансплантату раку яєчника у мишей. У кожній групі було по 10 мишей, CORT125134 вводили внутрішньочеревинно (в/ч) на 43, 44, 50 та 51 добу, та гемцитабін/карбоплатин вводили в/ч на 44 та 51 добу. Представлені середні значення.

- 25 На Фіг. 4 представлений ефект CORT125134 у комбінації з кастрацією на моделі ксенотрансплантату кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (CRPC) у мишей. У кожній групі було по 10 мишей, CORT125134 вводили перорально щодоби впродовж 21 доби. Представлене середнє значення + SEM.

Докладний опис винаходу

А. Введення

- 30 Зазначений спосіб, розкритий у даному описі, можна застосовувати для лікування пацієнта, що має ракову пухлину, шляхом введення ефективної кількості СМГР у комбінації з ефективною кількістю хімотерапевтичного агенту для зниження навантаження ракової пухлини. У одному з варіантів реалізації рак являє собою рак шийки матки. Заявник виявив, що лікування за

допомогою комбінації СМГР із хіміотерапевтичним агентом є більш ефективними, ніж лікування тільки одним терапевтичним агентом.

В. Визначення

У контексті даного опису термін "пухлина" та термін "рак" використовуються взаємозамінно, та обидва зазначені терміни відносяться до патологічного росту тканини, який виникає у результаті надлишкового розподілу клітин. Пухлина, яка проростає у навколишню тканину та/або може метастазувати, називається "злаякісною". Пухлина, яка не метастазує, називається "доброаякісною".

У контексті даного опису термін "суб'єкт" або "пацієнт" відноситься до людини або організму, відмінного від людини. Таким чином, способи та композиції, описані у даному документі, застосовні як до захворювання людини, так і до ветеринарного захворювання. У деяких варіантах реалізації суб'єкти є "пацієнтами", тобто живими людьми, які одержують медичну допомогу при захворюванні або стані. Це включає осіб без виявленої хвороби, яких обстежують на наявність ознак патології. Кращими є суб'єкти, які мають існуючий діагноз "рак шийки матки", на який націлені композиції та способи згідно із даним винаходом. У деяких випадках суб'єкт може страждати на один або більше видів раку одночасно, щонайменше один з яких являє собою рак шийки матки, на який націлені композиції та способи згідно із даним винаходом.

У контексті даного опису термін "ракова пухлина" відноситься до будь-якого росту солідного або напівсолідного (semi-solid) злаякісного новоутворення.

У контексті даного опису термін "рак шийки матки" відноситься до будь-якої пухлини у шийці матки пацієнта або пухлини, що походить із шийки матки пацієнта.

У контексті даного опису термін "пухлинне навантаження" або "пухлинна маса" ("tumor burden") у загальному випадку належить до ракових клітин, розміру пухлини або кількості раку у організмі суб'єкта у будь-який заданий момент часу. Пухлинне навантаження може бути визначене, наприклад, шляхом вимірювання експресії пухлинспецифічних генетичних маркерів та вимірювання розміру пухлини за допомогою ряду добре відомих біохімічних методів або методів візуалізації, розкритих у даному описі нижче.

У контексті даного опису термін "ефективна кількість" або "терапевтична кількість" відноситься до кількості фармакологічного агенту, ефективного для лікування, усунення або ослаблення щонайменше одного симптому захворювання, що зазнає лікування. У деяких випадках "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" може відноситися до кількості функціонального агенту або фармацевтичної композиції, що підходить для прояву терапевтичного або інгібуючого ефекту, що піддається виявленню. Зазначений ефект може бути виявлений за допомогою будь-якого методу аналізу, відомого у даній галузі техніки. Ефективна кількість може являти собою кількість, ефективну для ініціювання протипухлинної відповіді. Для цілей даного опису ефективна кількість СМГР або ефективна кількість хіміотерапевтичного агенту являє собою кількість, яка знижувала б пухлинне навантаження або приводила б до інших бажаних позитивних клінічних результатів, пов'язаних з поліпшенням стану при раку, у комбінації з хіміотерапевтичним агентом або СМГР, відповідно.

У контексті даного опису терміни "вводити", "здійснення введення", "введений" або "введення" відносяться до забезпечення суб'єкта або пацієнта сполукою або композицією (наприклад, описаними у даному документі).

У контексті даного опису термін "комбінована терапія" відноситься до введення суб'єктові щонайменше двох фармацевтичних агентів для лікування захворювання. Зазначені два агенти можуть бути введені одночасно або послідовно у будь-якому порядку протягом усього періоду лікування або різних його відрізків. Зазначені щонайменше два агенти можуть бути введені у відповідності з тим самим або різними режимами дозування. У деяких випадках один з агентів вводять згідно із запланованим режимом, тоді як інший агент вводять час від часу. У деяких випадках обидва агенти вводять час від часу. У деяких варіантах реалізації один з фармацевтичних агентів, наприклад, СМГР, вводять щодоби, а інший фармацевтичний агент, наприклад, хіміотерапевтичний агент, вводять кожні дві, три або чотири доби.

У контексті даного опису термін "сполука" застосовують для позначення молекулярного фрагменту з унікальною хімічною структурою, що піддається ідентифікації. Молекулярний фрагмент ("сполука") може існувати у формі вільної речовини, у якій вона не пов'язана з іншими молекулами. Сполука також може існувати як частина більшого агрегату, у якому вона пов'язана з іншою молекулою (молекулами), але проте зберігає хімічну ідентичність. Сольват, у якому молекулярний фрагмент із певною хімічною структурою ("сполука") пов'язаний з молекулою (молекулами) розчиннику, являє приклад такої зв'язаної форми. Гідрат являє собою сольват, у якому зв'язаним розчинником є вода. Вказівка на "сполуку" відноситься до самого молекулярного фрагменту (із зазначеною структурою) незалежно від того, чи існує він у вільній

формі або зв'язаній формі.

Передбачається, що у контексті даного опису термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-які та усі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні та протигрибкові агенти, ізотонічні агенти та агенти, що уповільнюють усмоктування, і таке інше, сумісні з фармацевтичним введенням. Застосування таких середовищ та агентів для фармацевтично активних речовин добре відоме у даній галузі техніки. Крім випадків, коли з активною сполукою несумісне будь-яке традиційне середовище або агент, передбачається їхнє застосування у композиціях. Додаткові активні сполуки також можуть бути включені у зазначені композиції.

Термін "глюкокортикостероїд" ("ГК") або "глюкокортикоїд" відноситься до стероїдного гормону, який зв'язується із глюкокортикоїдним рецептором. Глюкокортикостероїди звичайно характеризуються наявністю 21 атома вуглецю, α,β -ненасиченого кетону у кільці А та α -кетольної групи, приєднаної до кільця D. Вони відрізняються ступенем окиснення або гідроксилування по положеннях C-11, C-17 та C-19; див. Rawn, "Biosynthesis and Transport of Membrane Lipids and Formation of Cholesterol Derivatives", in Biochemistry, Daisy et al. (eds.), 1989, pg. 567.

У контексті даного опису термін "глюкокортикоїдний рецептор" ("ГР") відноситься до сімейства внутрішньоклітинних рецепторів, які специфічно зв'язуються з кортизолом та/або аналогами кортизолу. Глюкокортикоїдний рецептор також називають рецептором кортизолу. Зазначений термін включає ізоформи ГР, рекомбінантний ГР та мутантний ГР. "Глюкокортикоїдний рецептор" ("ГР") відноситься до ГР II типу, який специфічно зв'язується з кортизолом та/або аналогами кортизолу, такими як дексаметазон (див., наприклад, Turner & Muller, J. Mol. Endocrinol. October 1, 2005 35 283- 292).

"Модулятор глюкокортикоїдного рецептору" відноситься до будь-якої сполуки, яка інгібує будь-яку біологічну відповідь, обумовлену зв'язуванням ГР із агоністом. Наприклад, агоніст ГР, такий як дексаметазон, підвищує активність тирозинамінотрансферази (ТАТ) у клітинах HerG2 (клітинна лінія гепатоцелюлярної карциноми печінки людини; Європейська колекція клітинних культур (ECACC), Великобританія). Відповідно, модулятори ГР згідно із даним винаходом можуть бути ідентифіковані шляхом вимірювання здатності сполуки інгібувати дію дексаметазону. Активність ТАТ може бути виміряна, як викладено у джерелі A. Ali et al., J. Med. Chem., 2004, 47, 2441-2452. Модулятор являє собою сполуку з IC₅₀ (концентрацією напівмаксимального інгібування) менше 10 мікромоль/літр. Див. приклад 1 нижче.

У контексті даного опису термін "селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептору" відноситься до будь-якої композиції або сполуки, які інгібують будь-яку біологічну відповідь, обумовлену зв'язуванням ГР із агоністом. Під "селективним" мається на увазі, що лікарський засіб переважно зв'язується із ГР, а не з іншими ядерними рецепторами, такими як прогестероновий рецептор (ПР), мінералокортикоїдний рецептор (МР) або андрогеновий рецептор (АР). Переважно, щоб селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептору зв'язував ГР із афінністю, яка у 10 разів більше (1/10 значення K_d), ніж його афінність до МР, АР або ПР, до МР та ПР, до МР та АР, до АР та ПР або до МР, АР та ПР. У більш кращому варіанті реалізації селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептору зв'язує ГР із афінністю, яка у 100 разів більше (1/100 значення K_d), ніж його афінність до МР, АР або ПР, до МР та ПР, до МР та АР, до АР та ПР або до МР, АР та ПР. У іншому варіанті реалізації селективний модулятор глюкокортикоїдного рецептору зв'язує ГР із афінністю, яка у 1000 разів більше (1/1000 значення K_d), ніж його афінність до МР, АР або ПР, до МР та ПР, до МР та АР, до АР та ПР або до МР, АР та ПР.

Передбачається, що у контексті даного опису термін "композиція" охоплює продукт, що містить певні інгредієнти, такі як зазначені сполуки, їх таутомерні форми, їх похідні, їх аналоги, їх стереоізомери, їх поліморфи, їх дейтеровані похідні (species), їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, прості ефіри, метаболіти, суміші ізомерів, їх фармацевтично прийнятні сольвати та фармацевтично прийнятні композиції у певних кількостях, а також будь-який продукт, який прямо або побічно отриманий з комбінації певних інгредієнтів у певних кількостях. Передбачається, що такий термін стосовно фармацевтичної композиції охоплює продукт, що містить активний інгредієнт (інгредієнти) та інертний інгредієнт (інгредієнти), що становить носій, а також будь-який продукт, який прямо або побічно отриманий у результаті комбінування, комплексоутворення або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або у результаті дисоціації одного або більше інгредієнтів, або у результаті інших видів реакцій або взаємодій одного або більше інгредієнтів. Відповідно, мається на увазі, що фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом охоплюють будь-яку композицію, отриману шляхом змішування сполук згідно із даним винаходом та їх фармацевтично прийнятних носіїв.

У деяких варіантах реалізації термін "що, по суті, складається з" відноситься до композиції у складі, єдиним активним інгредієнтом якого є зазначений активний інгредієнт, однак можуть бути включені і інші сполуки, які призначені для стабілізації, консервування і т.д. складу, але безпосередньо не беруть участь у забезпеченні терапевтичного ефекту зазначеного активного інгредієнту. У деяких варіантах реалізації термін "що, по суті, складається з" відноситься до композицій, які містять активний інгредієнт та компоненти, які сприяють вивільненню активного інгредієнту. Наприклад, зазначена композиція може містити один або більше компонентів, які забезпечують пролонговане вивільнення активного інгредієнту протягом певного часу у організмі суб'єкта. У деяких варіантах реалізації термін "що складається" відноситься до композиції, яка містить активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

У контексті даного опису фраза "нестероїдний скелет" по відношенню до модуляторів СМГР відноситься до модуляторів СМГР, які не мають структурної гомології з кортизолом або не є модифікаціями кортизолу зі стероїдним скелетом, що містить сімнадцять атомів вуглецю, з'єднаних у чотири конденсовані кільця. Такі сполуки включають синтетичні міметики та аналоги білків, включаючи частково пептидні, псевдопептидні та непептидні молекулярні структури.

Нестероїдні сполуки СМГР включають модулятори СМГР, що містять скелет, що являє собою конденсований азадекалін, скелет, що являє собою конденсований азадекалінгетероарилкетон, та скелет, що являє собою конденсований октагідроазадекалін. Ілюстративні модулятори глюкокортикоїдного рецептору, що містять скелет, який являє собою конденсований азадекалін, включають модулятори, описані у патентах США № 7928237 та 8461172. Ілюстративні модулятори глюкокортикоїдного рецептору, що містять скелет, який являє собою конденсований азадекалінгетероарилкетон, включають модулятори, описані у патенті США 8859774 за назвою "Модулятори глюкокортикоїдного рецептору, що являють собою конденсовані азадекалінгетероарилкетони" ("Heteroaryl-Ketone Fused Azadecalin Glucocorticoid Receptor Modulators"). Ілюстративні модулятори глюкокортикоїдного рецептору, що містять скелет, який являє собою конденсований октагідроазадекалін, включають модулятори, описані у публікації заявки на патент США № 2015-0148341 А1 за назвою "Модулятори глюкокортикоїдного рецептору, що являють собою конденсовані октагідроазадекаліни" ("Octahydro Fused Azadecalin Glucocorticoid Receptor Modulators"), поданій 21 листопада 2014 року.

Якщо групи замісників визначені за допомогою їх традиційних хімічних формул, написаних зліва направо, вони рівною мірою охоплюють хімічно ідентичні замісники, які були б у результаті написання структури справа наліво, наприклад, $-\text{CH}_2\text{O}-$ еквівалентно $-\text{OCH}_2-$.

"Алкіл" відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого насиченого аліфатичного радикалу, що містить зазначене число атомів вуглецю. Алкіл може містити будь-яке число атомів вуглецю, таке як C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-6} , C_{1-7} , C_{1-8} , C_{1-9} , C_{1-10} , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_{4-5} , C_{4-6} та C_{5-6} . Наприклад, C_{1-6} алкіл включає, але не обмежується ними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил та гексил.

"Алкокси" відноситься до алкільної групи, що містить атом кисню, який з'єднує зазначену алкільну групу з місцем приєднання: алкіл-О-. Як і у випадку алкільної групи, алкоксигрупи можуть містити будь-яке підходяще число атомів вуглецю, таке як C_{1-6} . Алкоксигрупи включають, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, 2-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси і т.д.

"Галоген" відноситься до фтору, хлору, бромю та йоду.

"Галогеналкіл" відноситься до алкілу, визначеного вище, де деякі або всі атоми водню замінені на атоми галогену. Як і у випадку алкільної групи, галогеналкільні групи можуть містити будь-яке підходяще число атомів вуглецю, таке як C_{1-6} , та включають трифторметил, фторметил і т.д.

Термін "перфтор" може бути використаний для визначення сполуки або радикалу, у якому усі атоми водню замінені на фтор. Наприклад, перфторметан включає 1,1,1-трифторметил.

"Галогеналкокси" відноситься до алкоксигрупи, де деякі або всі атоми водню замінені на атоми галогену. Як і у випадку алкільної групи, галогеналкоксигрупи можуть містити будь-яке підходяще число атомів вуглецю, таке як C_{1-6} . Алкоксигрупи можуть бути замінені 1, 2, 3 або більшою кількістю атомів галогену. Коли усі атоми водню замінені на галоген, наприклад, на фтор, сполуки є перзаміщеними, наприклад, перфторованими. Галогеналкокси включає, але не обмежується ними, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси та перфторетокси.

"Циклоалкіл" відноситься до насиченої або частково ненасиченої моноциклічної, конденсованої біциклічної або місткової поліциклічної кільцевої системи, що містить від 3 до 12 атомів кільця або зазначене число атомів. Циклоалкіл може містити будь-яке число атомів

вуглецю, таке як C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, C₆₋₈, C₃₋₉, C₃₋₁₀, C₃₋₁₁ та C₃₋₁₂. Насичені моноциклічні циклоалкільні кільця включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклооктил. Насичені біциклічні та поліциклічні циклоалкільні кільця включають, наприклад, норборнан, [2.2.2]біциклооктан, декагідронафталін та адамантан. Циклоалкільні групи також можуть бути частково ненасичені, такими, що містять один або більше подвійних або потрійних зв'язків у кільці. Типові циклоалкільні групи, які є частково ненасиченими, включають, але не обмежуються ними, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогексадієн (1,3- та 1,4-ізомери), циклогептен, циклогептадієн, циклооктен, циклооктадієн (1,3-, 1,4- та 1,5-ізомери), норборнен та норборнадієн. Коли циклоалкіл являє собою насичений моноциклічний C₃₋₈ циклоалкіл, ілюстративні групи включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил. Коли циклоалкіл являє собою насичений моноциклічний C₃₋₆ циклоалкіл, ілюстративні групи включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

"Гетероциклоалкіл" відноситься до насиченої кільцевої системи, що містить від 3 до 12 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S. Також можуть підходити для застосування додаткові гетероатоми, включаючи, але не обмежуючись ними, B, Al, Si та P. Зазначені гетероатоми також можуть бути окисленими, такими як, але не обмежуючись ними, -S(O)- та -S(O)₂-. Гетероциклоалкільні групи можуть містити будь-яке число атомів кільця, таке як від 3 до 6, від 4 до 6, від 5 до 6, від 3 до 8, від 4 до 8, від 5 до 8, від 6 до 8, від 3 до 9, від 3 до 10, від 3 до 11 або від 3 до 12 членів кільця. У гетероциклоалкільні групи може бути включено будь-яке підходяще число гетероатомів, таке як 1, 2, 3 або 4 або від 1 до 2, від 1 до 3, від 1 до 4, від 2 до 3, від 2 до 4 або від 3 до 4. Гетероциклоалкільна група може включати такі групи, як азиридин, азетидин, піролідин, піперидин, азепан, азокан, хінуклідин, піразолідин, імідазолідин, піперазин (1,2-, 1,3- та 1,4-ізомери), оксиран, оксетан, тетрагідрофуран, оксан (тетрагідропіран), оксепан, тіран, тіетан, тіолан (тетрагідротіофен), тіан (тетрагідротіопіран), оксазолідин, ізоксалідин, тіазолідин, ізотіазолідин, діоксолан, дитіолан, морфолін, тіоморфолін, діоксан або дитіан. Гетероциклоалкільні групи також можуть бути конденсовані з ароматичними або неароматичними кільцевими системами з утворенням груп, які включають, але не обмежуються ним, індолін.

Коли гетероциклоалкіл містить від 3 до 8 членів кільця та від 1 до 3 гетероатомів, типові групи включають, але не обмежуються ними, піролідин, піперидин, тетрагідрофуран, оксан, тетрагідротіофен, тіан, піразолідин, імідазолідин, піперазин, оксазолідин, ізоксазолідин, тіазолідин, ізотіазолідин, морфолін, тіоморфолін, діоксан та дитіан. Гетероциклоалкіл також може утворювати кільце, що містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 2 гетероатомів, при цьому типові групи, включають, але не обмежуються ними, піролідин, піперидин, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, піразолідин, імідазолідин, піперазин, оксазолідин, ізоксазолідин, тіазолідин, ізотіазолідин та морфолін.

"Арил" відноситься до ароматичної кільцевої системи, що містить будь-яке підходяще число атомів кільця та будь-яке підходяще число кілець. Арильні групи можуть містити будь-яке підходяще число атомів кільця, таке як 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 атомів кільця, а також від 6 до 10, від 6 до 12 або від 6 до 14 членів кільця. Арильні групи можуть бути моноциклічними, можуть бути конденсовані з утворенням біциклічних або трициклічних груп або з'єднані за допомогою зв'язку з утворенням біарильної групи. Типові арильні групи включають феніл, нафтил та біфеніл. Інші арильні групи включають бензил, який містить метиленову зв'язуючу групу. Деякі арильні групи, такі як феніл, нафтил або біфеніл, містять від 6 до 12 членів кільця. Інші арильні групи, такі як феніл або нафтил, містять від 6 до 10 членів кільця. Деякі інші арильні групи, такі як феніл, містять 6 членів кільця. Арильні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними.

"Гетероарил" відноситься до моноциклічної, конденсованої біциклічної або трициклічної ароматичної кільцевої системи, що містить від 5 до 16 атомів кільця, де від 1 до 5 із зазначених атомів кільця являють собою гетероатом, такий як N, O або S. Також можуть підходити для застосування додаткові гетероатоми, включаючи, але не обмежуючись ними, B, Al, Si та P. Зазначені гетероатоми також можуть бути окисленими, такими як, але не обмежуючись ними, N-оксид, -S(O)- та -S(O)₂-. Гетероарильні групи можуть містити будь-яке число атомів кільця, таке як від 3 до 6, від 4 до 6, від 5 до 6, від 3 до 8, від 4 до 8, від 5 до 8, від 6 до 8, від 3 до 9, від 3 до 10, від 3 до 11 або від 3 до 12 членів кільця. У гетероарильні групи може бути включено будь-яке підходяще число гетероатомів, таке як 1, 2, 3, 4 або 5 або від 1 до 2, від 1 до 3, від 1 до 4, від 1 до 5, від 2 до 3, від 2 до 4, від 2 до 5, від 3 до 4 або від 3 до 5. Гетероарильні групи можуть містити від 5 до 8 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, або від 5 до 8 членів кільця та від 1 до 3 гетероатомів, або від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, або від 5 до 6 членів

кільця та від 1 до 3 гетероатомів. Гетероарильна група може включати такі групи, як пірол, піридин, імідазол, піразол, триазол, тетразол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- та 1,3,5-ізомери), тіофен, фуран, тіазол, ізотіазол, оксазол та ізоксазол. Гетероарильні групи також можуть бути конденсовані з ароматичними кільцевими системами, такими як

5 фенільне кільце, з утворенням груп, які включають, але не обмежуються ними, бензопіроли, такі як індол та ізоіндол, бензопіридини, такі як хінолін та ізохінолін, бензопіразин (хіноксалін), бензопіримідин (хіназолін), бензопіридазини, такі як фталазин та циннолін, бензотіофен та бензофуран. Інші гетероарильні групи включають гетероарильні кільця, з'єднані за допомогою зв'язку, такі як біпіридин. Гетероарильні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними.

10 Гетероарильні групи можуть бути приєднані по будь-якому положенню у кільці. Наприклад, пірол включає 1-, 2- та 3-пірол; піридин включає 2-, 3- та 4-піридин; імідазол включає 1-, 2-, 4- та 5-імідазол; піразол включає 1-, 3-, 4- та 5-піразол; триазол включає 1-, 4- та 5-триазол; тетразол включає 1- та 5-тетразол; піримідин включає 2-, 4-, 5- та 6-піримідин; піридазин включає 3- та 4-піридазин; 1,2,3-триазин включає 4- та 5-триазин; 1,2,4-триазин включає 3-, 5- та 6-триазин;

15 1,3,5-триазин включає 2-триазин; тіофен включає 2- та 3-тіофен; фуран включає 2- та 3-фуран; тіазол включає 2-, 4- та 5-тіазол; ізотіазол включає 3-, 4- та 5-ізотіазол; оксазол включає 2-, 4- та 5-оксазол; ізоксазол включає 3-, 4- та 5-ізоксазол; індол включає 1-, 2- та 3-індол; ізоіндол включає 1- та 2-ізоіндол; хінолін включає 2-, 3- та 4-хінолін; ізохінолін включає 1-, 3- та 4-ізохінолін; хіназолін включає 2- та 4-хіназолін; циннолін включає 3- та 4-циннолін; бензотіофен

20 включає 2- та 3-бензотіофен; та бензофуран включає 2- та 3-бензофуран.

Деякі гетероарильні групи включають групи, які містять від 5 до 10 членів кільця та від 1 до 3 атомів кільця, включаючи N, O або S, такі як пірол, піридин, імідазол, піразол, триазол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- та 1,3,5-ізомери), тіофен, фуран, тіазол, ізотіазол, оксазол, ізоксазол, індол, ізоіндол, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, хіназолін, фталазин, циннолін,

25 бензотіофен та бензофуран. Інші гетероарильні групи включають групи, які містять від 5 до 8 членів кільця та від 1 до 3 гетероатомів, такі як пірол, піридин, імідазол, піразол, триазол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- та 1,3,5-ізомери), тіофен, фуран, тіазол, ізотіазол, оксазол та ізоксазол. Деякі інші гетероарильні групи включають групи, які містять від 9 до 12 членів кільця та від 1 до 3 гетероатомів, такі як індол, ізоіндол, хінолін, ізохінолін,

30 хіноксалін, хіназолін, фталазин, циннолін, бензотіофен, бензофуран та біпіридин. Інші гетероарильні групи включають групи, які містять від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 2 гетероатомів кільця, включаючи N, O або S, такі як пірол, піридин, імідазол, піразол, піразин, піримідин, піридазин, тіофен, фуран, тіазол, ізотіазол, оксазол та ізоксазол.

Деякі гетероарильні групи, такі як пірол, піридин, імідазол, піразол, триазол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- та 1,3,5-ізомери), індол, ізоіндол, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, хіназолін, фталазин та циннолін, містять від 5 до 10 членів кільця та тільки гетероатоми азоту. Інші гетероарильні групи, такі як фуран та бензофуран, містять від 5 до 10 членів кільця та тільки гетероатоми кисню. Деякі інші гетероарильні групи, такі як тіофен та бензотіофен, містять від 5 до 10 членів кільця та тільки гетероатоми сірки. Інші гетероарильні

40 групи, такі як імідазол, піразол, триазол, піразин, піримідин, піридазин, триазин (1,2,3-, 1,2,4- та 1,3,5-ізомери), тіазол, ізотіазол, оксазол, ізоксазол, хіноксалін, хіназолін, фталазин та циннолін, містять від 5 до 10 членів кільця та щонайменше два гетероатоми.

"Гетероатоми" відносяться до O, S або N.

"Сіль" відноситься до солей кислот або основ та сполук, застосовуваних у способах згідно із даним винаходом. Ілюстративні приклади фармацевтично прийнятних солей являють собою солі мінеральних кислот (хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, фосфорної кислоти та тому подібних), солі органічних кислот (оцтової кислоти, пропіонової кислоти, глутамінової кислоти, лимонної кислоти та тому подібних) та четвертинні амонієві солі (метилйодидні, етилйодидні та тому подібні). Мається на увазі, що зазначені фармацевтично прийнятні солі є нетоксичними. Додаткову інформацію про підходящі фармацевтично прийнятні солі можна знайти у джерелі Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, який включений у даний опис за допомогою посилання.

"Ізомери" відносяться до сполук із однаковою хімічною формулою, які при цьому структурно

55 відмінні.

"Таутомер" відноситься до одного з двох або більше структурних ізомерів, які знаходяться у рівновазі, та які легко перетворюються з однієї форми у іншу.

Описи сполук згідно із даним винаходом обмежені принципами утворення хімічних зв'язків, відомими фахівцям у даній галузі техніки. Відповідно, коли група може бути заміщена одним або більше із ряду замісників, такі заміщення обрані таким чином, щоб відповідати принципам

60 утворення хімічних зв'язків та забезпечувати одержання сполук, які не є нестабільними у

принципі - та/або були б відомі фахівцеві у даній галузі техніки як імовірно нестабільні в умовах навколишнього середовища - таких як водні, нейтральні або фізіологічні умови.

"Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" та "фармацевтично прийнятний носій" відносяться до речовини, яка сприяє введенню суб'єктові активного агента - та його усмоктуванню у організмі суб'єкта - та може бути включена у композиції згідно із даним винаходом, не виявляючи значного небажаного токсикологічного впливу на пацієнта. Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятних допоміжних речовин включають воду, NaCl, фізіологічні розчини, лактат Рінгера (lactated Ringer's), фізіологічний розчин сахарози (normal sucrose), фізіологічний розчин глюкози (normal glucose), зв'язувальні речовини, наповнювачі, розпушувачі, змащувальні речовини, покриття, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники і таке інше. Фахівцеві у даній галузі техніки буде зрозуміло, що інші фармацевтичні допоміжні речовини також підходять для застосування у даному винаході.

С. Пухлини шийки матки

Рак шийки матки являє собою злоякісну пухлину у межах шийки матки або таку, що походить із шийки матки. Рак шийки матки є четвертою за поширеністю причиною смерті у жінок в усьому світі. У США щорічно виявляється понад 10000 нових випадків. Пацієнти, що страждають на рак шийки матки, можуть не мати симптомів на початкових стадіях зазначеного захворювання. Фактори ризику для раку шийки матки у жінок включають: інфекцію, викликану вірусом папіломи людини (ВПЛ), у анамнезі, паління та інші фактори. Однак не у всіх пацієнтів, що відносяться до визнаних у цей час категорій ризику, буде розвиватися рак шийки матки.

Симптоми раку шийки матки включають аномальну вагінальну кровотечу та біль у області тазу. Рак шийки матки може являти собою, наприклад, плоскоклітинну карциному та аденокарциному, залозисто-плоскоклітинну карциному, дрібноклітинну карциному, нейроендокринну пухлину або інший вид раку.

Візуальний скринінг шийки матки, часто із застосуванням агентів для забезпечення візуального контрасту, таких як оцтова кислота, звичайно виконують під час планових візитів пацієнта, але результати не є остаточними. Незважаючи на те, що тест "мазок за Папаніколау" ("Пап-мазок") застосовують для скринінгу на рак шийки матки, негативні результати зазначеного скринінгового тесту часто помилкові. Для ідентифікації або діагностування раку шийки матки можуть бути застосовані біопсії тканини шийки матки. Один або більше із методів, оснований на візуалізації, таких як сканування за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), комп'ютерної томографії (КТ), рентгенівських променів та позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) або ультрасонографії (УС), часто виконують відносно суб'єктив, у яких підозрюють наявність раку шийки матки, наприклад, на підставі прояву пов'язаних з ним клінічних симптомів. Результати зазначених біопсій або досліджень методами візуалізації часто поєднують із історією хвороби пацієнта, його фізикальним обстеженням та лабораторними тестами для постановки точного діагнозу, а також одержання інформації про походження пухлини.

Наявність раку шийки матки, його вид та стадія можуть бути підтверджені за допомогою гістологічного аналізу пухлини, виконаного патологом. Гістологія визначає багато аспектів клінічного лікування, ведення та прогнозу при раку шийки матки.

Д. Ракові пухлини

Способи, розкриті у даному описі, застосовні для лікування ракових пухлин. Після діагностування раку шийки матки може бути зроблена оцінка пухлини для визначення її стадії та інших характеристик.

Е. Модулятори глюкокортикоїдного рецептору (МГР)

У загальному випадку лікування ракової пухлини може бути забезпечене шляхом введення ефективною кількістю хімотерапевтичного агента у комбінації з ефективною кількістю СМГР із будь-якою хімічною структурою або механізмом дії. У даному описі запропоновані різні класи ілюстративних модуляторів МГР та конкретні представники таких класів. Однак фахівцеві у даній галузі техніки буде неважко виявити інші споріднені або неспоріднені модулятори СМГР, які можуть бути застосовані у способах лікування, описаних у даному документі.

Нестероїдні модулятори проти глюкокортикоїдних рецепторів (Non-steroidal Anti-Glucocorticoid Receptors Modulators)

У даному описі запропоновані різні класи ілюстративних нестероїдних модуляторів глюкокортикоїдного рецептору (МГР) та конкретні представники таких класів, які можуть бути застосовані у способі, розкритому у даному описі. Однак фахівцеві у даній галузі техніки буде неважко виявити інші родинні або неспоріднені модулятори глюкокортикоїдного рецептору, які можуть бути застосовані у способах лікування, описаних у даному документі. Зазначені сполуки включають синтетичні міметики та аналоги білків, включаючи частково пептидні, псевдопептидні та непептидні молекулярні структури. Наприклад, олігомерні пептидоміметики, що підходять

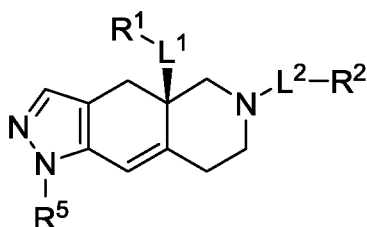
для застосування у даному винаході, включають (α - β -ненасичені) пептидосульфонаміди, N-заміщені похідні гліцину, олігокарбамати, олігосечовинні пептидоміметики (oligo urea peptidomimetics), гідразинопептиди, олігосульфони і таке інше (див., наприклад, Amour, Int. J. Pept. Protein Res. 43:297-304, 1994; de Bont, Bioorganic & Medicinal Chem. 4:667-672, 1996).

5 Приклади нестероїдних модуляторів ГР включають сполуки-антагоністи ГР, розкриті у патентах США № 5696127, 6570020 та 6051573; сполуки-антагоністи ГР, розкриті у заявці на патент США 20020077356, антагоністи глюкокортикоїдного рецептору, розкриті у Bradley et al., J. Med. Chem. 45, 2417-2424 (2002), наприклад, 4 α (S)-бензил-2(R)-хлоретиніл-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α (R)-октагідрофенантрен-2,7-діол ("CP 394531") та 4 α (S)-бензил-2(R)-проп-1-
10 ініл-1,2,3,4,4 α ,9,10,10 α (R)-октагідрофенантрен-2,7-діол ("CP 409069"); та сполуки, розкриті у міжнародній заявці РСТ № WO 96/19458, у якій описані нестероїдні сполуки, які являють собою високоафінні, високоселективні антагоністи стероїдних рецепторів, такі як 6-заміщені N-захищені 1,2-дигідрохіноліни.

Додаткові сполуки, які можуть бути застосовані у способах згідно із даним винаходом та
15 способах ідентифікації та одержання таких сполук, можна знайти у патентах США № 4296206 (див. вище); 4386085 (див. вище); 4447424; 4477445; 4519946; 4540686; 4547493; 4634695; 4634696; 4753932; 4774236; 4808710; 4814327; 4829060; 4861763; 4912097; 4921638; 4943566; 4954490; 4978657; 5006518; 5043332; 5064822; 5073548; 5089488; 5089635; 5093507; 5095010; 5095129; 5132299; 5166146; 5166199; 5173405; 5276023; 5380839; 5348729; 5426102; 5439913
20 та 5616458; а також WO 96/19458, у якій описані нестероїдні сполуки, які являють собою високоафінні, високоселективні модулятори (антагоністи) стероїдних рецепторів, такі як 6-заміщені N-1-захищені 1,2-дигідрохіноліни.

У деяких варіантах реалізації комбінована терапія для лікування раку включає застосування МГР, що містить скелет, являє собою конденсований азадекалін, скелет, що являє собою
25 конденсований азадекалінгетероарилкетон, або скелет, що являє собою конденсований октагідроазадекалін.

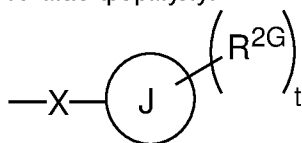
Ілюстративні модулятори МГР, що містять скелет, що являє собою конденсований азадекалін, включають модулятори, описані у патентах США № 7928237, 8461172 та 8557839, та можуть бути отримані, як у них розкрито. Зазначені патенти повністю включені у даний опис.
30 У деяких випадках МГР, що містить скелет, який являє собою конденсований азадекалін, являє собою сполуку, що має наступну структуру:



35 де
L¹ та L² являють собою фрагменти, незалежно вибрані зі зв'язку та незаміщеного алкілену;
R¹ являє собою фрагмент, вибраний з незаміщеного алкілу, незаміщеного гетероалкілу, незаміщеного гетероциклоалкілу, -OR^{1A}, -NR^{1C}R^{1D}, -C(O)NR^{1C}R^{1D} та -C(O)OR^{1A}, де
R^{1A} являє собою фрагмент, вибраний з водню, незаміщеного алкілу та незаміщеного
40 гетероалкілу,

R^{1C} та R^{1D} являють собою фрагменти, незалежно вибрані із незаміщеного алкілу та незаміщеного гетероалкілу,
при цьому R^{1C} та R^{1D} необов'язково об'єднані з утворенням незаміщеного кільця з атомом азоту, до якого вони приєднані, причому зазначене кільце необов'язково містить додатковий
45 атом азоту кільця;

R² має формулу:



де
R^{2G} являє собою фрагмент, вибраний з водню, галогену, незаміщеного алкілу, незаміщеного
50 гетероалкілу, незаміщеного циклоалкілу, незаміщеного гетероциклоалкілу, -CN та -CF₃;

J являє собою феніл;

t являє собою ціле число від 0 до 5; X являє собою $-S(O_2)-$; та

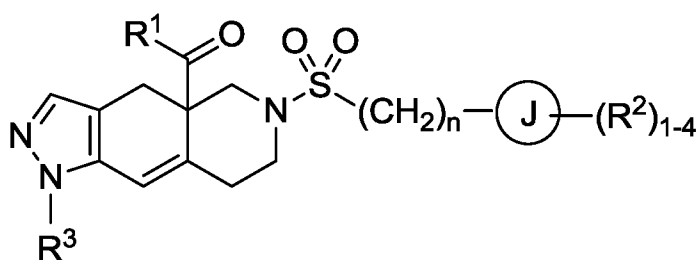
R^5 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-5 групами R^{5A} , де

5 R^{5A} являє собою фрагмент, вибраний з водню, галогену, $-OR^{5A1}$, $-S(O_2)NR^{5A2}R^{5A3}$, $-CN$ та незаміщеного алкілу, де

R^{5A1} являє собою фрагмент, вибраний з водню та незаміщеного алкілу, та

R^{5A2} та R^{5A3} являють собою фрагменти, незалежно вибрані з водню та незаміщеного алкілу, або її солі та ізомери.

10 Ілюстративні модулятори МГР, які містять скелет, який являє собою конденсований азадекалінгетероарилкетон, включають модулятори, описані у документі U.S. 2014/0038926, які можуть бути отримані, як у ньому розкрито, та зазначений документ повністю включений у даний опис. У деяких випадках МГР, що містить скелет, який являє собою конденсований азадекалінгетероарилкетон, являє собою сполуку, що має наступну структуру:



15

де

20 R^1 являє собою гетероарильне кільце, яке містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S, необов'язково заміщене 1-4 групами, кожна з яких незалежно вибрана з R^{1a} ;

кожен R^{1a} незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} алкілу, галогену, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-CN$, N-оксиду, C_{3-8} циклоалкілу та C_{3-8} гетероциклоалкілу;

25 кільце J вибране з групи, яка складається з циклоалкільного кільця, гетероциклоалкільного кільця, арильного кільця та гетероарильного кільця, причому зазначені гетероциклоалкільне та гетероарильне кільця містять від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S;

30 кожен R^2 незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} алкілу, галогену, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} алкіл- C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-OH$, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} циклоалкілу та C_{3-8} гетероциклоалкілу, причому зазначені гетероциклоалкільні групи необов'язково заміщені 1-4 групами R^{2c} ;

альтернативно дві групи R^2 , зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, об'єднані з утворенням оксогрупи ($=O$);

35 альтернативно дві групи R^2 об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця, що містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 3 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S, причому зазначене гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами R^{2d} ;

кожен R^{2a} та R^{2b} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню та C_{1-6} алкілу;

40 кожен R^{2c} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-CN$ та $-NR^{2a}R^{2b}$;

кожен R^{2d} незалежно вибраний з групи, що складається з водню та C_{1-6} алкілу, або дві групи R^{2d} , приєднані до одного і того ж атому кільця, об'єднані з утворенням ($=O$);

45 R^3 вибраний з групи, яка складається з фенілу та піридилу, кожен з яких необов'язково заміщений 1-4 групами R^{3a} ;

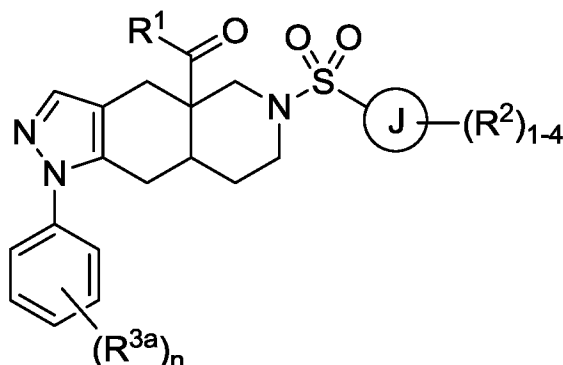
кожен R^{3a} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, галогену та C_{1-6} галогеналкілу; та

нижній індекс n являє собою ціле число від 0 до 3;

або її солі та ізомери.

50 Ілюстративні модулятори МГР, які містять скелет, який являє собою конденсований октагідроазадекалін, включають модулятори, описані у публікації заявки на патент США № 20150148341, поданій 21 листопада 2014 року, та можуть бути отримані, як у ній описано. Розкриті публікації заявки на патент США № 20150148341 повністю включені у даний опис. У

деяких випадках МГР, що містить скелет, який являє собою конденсований октагідроазадекалін, являє собою сполуку, що має наступну структуру:



5

де

R^1 являє собою гетероарильне кільце, яке містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S, необов'язково заміщене 1-4 групами, кожна з яких незалежно вибрана з R^{1a} ;

10 кожен R^{1a} незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} алкілу, галогену, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, N-оксиду та C_{3-8} циклоалкілу;

кільце J вибране з групи, яка складається з арильного кільця та гетероарильного кільця, що містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 4 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S;

15 кожен R^2 незалежно вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} алкілу, галогену, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} алкіл- C_{1-6} алкокси, -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, C_{3-8} циклоалкілу та C_{3-8} гетероциклоалкілу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S;

20 альтернативно дві групи R^2 , приєднані до сусідніх атомів кільця, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця, що містить від 5 до 6 членів кільця та від 1 до 3 гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з групи, яка складається з N, O та S, причому зазначене гетероциклоалкільне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами R^{2c} ;

кожен R^{2a} , R^{2b} та R^{2c} незалежно вибраний з групи, яка складається з водню та C_{1-6} алкілу;

25 кожен R^{3a} незалежно являє собою галоген; та
нижній індекс n являє собою ціле число від 0 до 3;
або її солі та ізомери.

F. Ідентифікація селективних модуляторів глюкокортикоїдного рецептору (СМГР)

30 Щоб визначити, чи є випробовувана сполука СМГР, зазначену сполуку спочатку піддають аналізу для вимірювання її здатності зв'язуватися із ГР та інгібувати ГР-опосередковану активність, у результаті чого визначають, чи є зазначена сполука модулятором глюкокортикоїдного рецептору. Зазначену сполуку, якщо підтверджено, що вона являє собою модулятор глюкокортикоїдного рецептору, далі піддають випробуванню на селективність для визначення, чи може вона специфічно зв'язуватися з ГР у порівнянні з білками, відмінними від

35 ГР, такими як рецептор естрогену, рецептор прогестерону, андрогеновий рецептор або мінералокортикоїдний рецептор. У одному з варіантів реалізації СМГР зв'язується з ГР зі значно більш високою афінністю, наприклад, щонайменше у 10 разів більш високою афінністю, ніж з білками, відмінними від ГР. СМГР може проявляти 100-разову, 1000-разову або більш високу селективність до зв'язування з ГР у порівнянні зі зв'язуванням з білками, відмінними від ГР.

40 і) Зв'язування

Здатність випробовуваної сполуки зв'язуватися із глюкокортикоїдним рецептором може бути виміряна із застосуванням різних аналізів, наприклад, шляхом скринінгу на здатність зазначеної випробовуваної сполуки конкурувати з лігандом глюкокортикоїдного рецептору, таким як дексаметазон, за зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором. Фахівцям у даній галузі техніки буде очевидно, що існує декілька способів здійснення таких аналізів конкурентного зв'язування. У деяких варіантах реалізації глюкокортикоїдний рецептор попередньо витримують із міченим лігандом глюкокортикоїдного рецептору, а потім приводять у контакт із випробовуваною сполукою. Зазначений вид аналізу конкурентного зв'язування також може іменуватися у даному описі як аналіз витиснення зі зв'язування (binding displacement assay). Зменшення кількості

45

міченого ліганду, зв'язаного із глюкокортикоїдним рецептором, свідчить про те, що випробовувана сполука зв'язується із глюкокортикоїдним рецептором. У деяких випадках зазначений мічений ліганд являє собою флуоресцентно мічену сполуку (наприклад, флуоресцентно мічений стероїд або аналог стероїду). У якості альтернативи зв'язування випробовуваної сполуки із глюкокортикоїдним рецептором може бути вимірне безпосередньо із застосуванням міченої випробовуваної сполуки. Зазначений останній вид аналізу називають аналізом прямого зв'язування.

Як аналізи прямого зв'язування, так і аналізи конкурентного зв'язування можуть бути застосовані у самих різних форматах. Зазначені формати можуть бути аналогічні форматам, застосовуваним у імуноаналізах та аналізах зв'язування рецепторів. Опис різних форматів для аналізів зв'язування, включаючи аналізи конкурентного зв'язування та аналізи прямого зв'язування, можна знайти у джерелах Basic and Clinical Immunology 7th Edition (D. Stites and A. Terr ed.) 1991; Enzyme Immunoassay, E.T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Raton, Florida (1980) та "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays", P. Tijssen, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam (1985), кожен з яких включений у даний опис за допомогою посилання.

Наприклад, у твердофазних аналізах конкурентного зв'язування аналізована сполука може конкурувати з міченим аналітом за центри специфічного зв'язування на агенті зв'язування, пов'язаному із твердою поверхнею. У зазначеному вигляді формату зазначений мічений аналіт може являти собою ліганд глюкокортикоїдного рецептору, а зазначений агент зв'язування може являти собою глюкокортикоїдний рецептор, пов'язаний із твердою фазою. У якості альтернативи зазначений мічений аналіт може являти собою мічений глюкокортикоїдний рецептор, а зазначений агент зв'язування може являти собою твердофазний ліганд глюкокортикоїдного рецептору. Концентрація міченого аналіту, пов'язаного з агентом захоплення, обернено пропорційна здатності випробовуваної сполуки конкурувати у аналізі зв'язування.

У якості альтернативи аналіз конкурентного зв'язування можна проводити у рідкій фазі, та для відділення зв'язаного міченого білку від незв'язаного міченого білку може бути застосований будь-який з різних методів, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, було розроблено декілька методик для розрізнення зв'язаного ліганду та надлишку зв'язаного ліганду або зв'язаної випробовуваної сполуки та надлишку незв'язаної випробовуваної сполуки. Зазначені методики включають ідентифікацію зв'язаного комплексу шляхом седиментації у градієнті сахарози, електрофорезу у гелі або ізоелектричного фокусування у гелі; осадження комплексу рецептор-ліганд із застосуванням протамінсульфату або за допомогою адсорбції на гідроксиapatиті та видалення незв'язаних сполук або лігандів шляхом адсорбції на покритому декстраном активованому вугіллі (dextran-coated charcoal, DCC) або зв'язування з іммобілізованим антитілом. Після розділення визначають кількість зв'язаного ліганду або випробовуваної сполуки.

У якості альтернативи може бути виконаний гомогенний аналіз зв'язування, у якому не потрібна стадія розділення. Наприклад, мітка на глюкокортикоїдному рецепторі може змінюватися при зв'язуванні зазначеного глюкокортикоїдного рецептору з його лігандом або випробовуваною сполукою. Зазначена зміна міченого глюкокортикоїдного рецептору приведе до зменшення або збільшення сигналу, що випромінюється міткою, таким чином, що дослідження зазначеної мітки наприкінці аналізу зв'язування дозволяє виявити або визначити кількість глюкокортикоїдного рецептору у зв'язаному стані. Можуть бути застосовані самі різні мітки. Компонент може бути позначений за будь-яким з декількох способів. Підходящі для застосування радіоактивні мітки включають мітки, що містять ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C або ^{32}P . Підходящі для застосування нерадіоактивні мітки включають мітки, що містять флуорофори, хемілюмінесцентні агенти, фосфоресцентні агенти, електрохемілюмінесцентні агенти і таке інше. Флуоресцентні агенти є особливо підходящими для застосування у аналітичних методах, які застосовують для виявлення зсувів у структурі білку, таких як анізотропія флуоресценції та/або поляризація флуоресценції. Вибір мітки залежить від необхідної чутливості, легкості кон'югації із сполукою, вимог стабільності та доступного устаткування (instrumentation). Огляд різних систем мічення або генерації сигналів, які можуть бути застосовані, наведений у патенті США № 4391904, який повністю включений у даний опис за допомогою посилання для всіх цілей. Мітка може бути безпосередньо або опосередковано пов'язана з бажаним компонентом аналізу згідно зі способами, добре відомими у даній галузі техніки. У деяких випадках випробовувану сполуку приводять у контакт із ГР у присутності флуоресцентно міченого ліганду (наприклад, стероїду або аналогу стероїду) з відомою афінністю до ГР, та кількість зв'язаного та вільного міченого ліганду оцінюють шляхом вимірювання поляризації флуоресценції

зазначеного міченого ліганду.

ii) Активність

1) Аналіз із застосуванням тирозинамінотрансферази (TAT) HerG2

5 Сполуки, які продемонстрували бажану афінність зв'язування із ГР, випробовують на їхню активність у інгібуванні ГР-опосередкованої активності. Зазначені сполуки звичайно піддають аналізу із застосуванням тирозинамінотрансферази (TAT-аналізу), у якому оцінюється здатність випробовуваної сполуки інгібувати індукцію активності тирозинамінотрансферази дексаметазоном. Див. приклад 1. Модулятори ГР, які підходять для способу, розкритого у даному описі, мають IC_{50} (концентрацію напівмаксимального інгібування) менше 10
10 мікромоль/літр. Інші аналізи, включаючи, але не обмежуючись ними, аналізи, описані нижче, також можуть бути застосовані для підтвердження активності зазначених сполук у модуляції ГР.

2) Клітинні аналізи

15 Клітинні аналізи, у яких задіяні цільні клітини або клітинні фракції, що містять глюкокортикоїдні рецептори, також можуть бути застосовані для перевірки випробовуваної сполуки на зв'язування або модуляцію активності глюкокортикоїдного рецептору. Ілюстративні види клітин, які можуть бути застосовані у відповідності зі способами згідно із даним винаходом, включають, наприклад, будь-які клітини ссавців, включаючи лейкоцити, такі як нейтрофіли, моноцити, макрофаги, еозинофіли, базофіли, тучні клітини та лімфоцити, такі як Т-клітини та В-клітини, лейкозні клітини, клітини лімфоми Беркїтта, пухлинні клітини (включаючи клітини
20 пухлини, викликані вірусом пухлини молочної залози мишей), ендотеліальні клітини, фібробласти, серцеві клітини, м'язові клітини, клітини пухлини молочної залози, клітини карциноми яєчників (ovarian cancer carcinomas), клітини карциноми шийки матки (cervical carcinomas), клітини гліобластоми (glioblastomas), клітини печінки, клітини нирок та нейрони, а також грибові клітини, включаючи дріжджі. Клітини можуть являти собою первинні клітини або
25 пухлинні клітини або інші види іморталізованих клітинних ліній. Зрозуміло, глюкокортикоїдний рецептор може експресуватися у клітинах, які не експресують ендогенний варіант зазначеного глюкокортикоїдного рецептору.

У деяких випадках для скринінгу можуть бути застосовані фрагменти глюкокортикоїдного рецептору, а також злиття білків. Коли потрібні молекули, які конкурують за зв'язування з лігандами глюкокортикоїдного рецептору, застосовувані фрагменти ГР являють собою
30 фрагменти, здатні зв'язувати ліганди (наприклад, дексаметазон). У якості альтернативи будь-який фрагмент ГР може бути застосований у якості мішені для ідентифікації молекул, які зв'язують глюкокортикоїдний рецептор. Фрагменти глюкокортикоїдного рецептору можуть включати будь-який фрагмент із, наприклад, щонайменше 20, 30, 40, 50 амінокислот аж до білку, що містить усі, крім однієї, амінокислоти глюкокортикоїдного рецептору.
35

У деяких варіантах реалізації зниження передачі сигналу, що запускається за допомогою активації глюкокортикоїдного рецептору, застосовують для ідентифікації модуляторів глюкокортикоїдного рецептору. Сигнальна активність глюкокортикоїдного рецептору може бути визначена багатьма способами. Наприклад, для визначення сигнальної активності можна контролювати низхідні молекулярні події. Низхідні події включають ті активності або прояви, які
40 виникають у результаті стимуляції глюкокортикоїдного рецептору. Ілюстративні низхідні події, що підходять для застосування для функціональної оцінки транскрипційної активації та антагонізму у незмінених клітинах, включають підвищувальну регуляцію ряду генів, залежних від глюкокортикоїд-відповідального елементу (GRE) (фосфоенолпіруваткарбоксікінази (PEPCK), тирозинамінотрансферази, ароматази). Крім того, можуть бути застосовані специфічні види клітин, чутливі до активації ГР, такі як остеобласти, у які відбувається експресія
45 остеокальцину, яка понижує регулюється глюкокортикоїдами; первинні гепатоцити, які проявляють опосередковану глюкокортикоїдами підвищувальну регуляцію PEPCK та глюкозо-6-фосфату (G-6-Pase). GRE-опосередкована експресія генів також була продемонстрована у
50 трансфікованих клітинних лініях із застосуванням добре відомих GRE-регульованих послідовностей (наприклад, промотору вірусу пухлини молочної залози мишей (MMTV), трансфікованого проти ходу транскрипції від репортерної генетичної конструкції). Приклади підходящих для застосування репортерних генетичних конструкцій включають люциферазу (luc), лужну фосфатазу (ALP) та хлорамфеніколацетилтрансферазу (CAT). Функціональна
55 оцінка транскрипційної репресії може бути виконана у таких клітинних лініях, як моноцити або фібробласти шкіри людини. Підходящі для застосування функціональні аналізи включають аналізи, у яких вимірюють стимульовану інтерлейкіном 1-бета (IL-1beta) експресію інтерлейкіну-6 (IL-6); понижувальну регуляцію колагенази, циклооксигенази-2 та різних хемокінів (моноцитарного хемоаттрактантного білку (MCP-1), RANTES); стимульоване ліпополісахаридом
60 (ЛПС) вивільнення цитокінів, наприклад, фактору некрозу пухлини-альфа (TNF α); або експресію

генів, регульованих факторами транскрипції, що являють собою ядерний фактор "каппа-бі" (NFκB) або білок-активатор 1 (AP-1), у трансфікованих клітинних лініях.

Сполуки, які випробовують у цільноклітинних аналізах, також можуть бути випробувані у аналізі цитотоксичності. Аналізи цитотоксичності застосовують для визначення ступеня, у якому спостережуваний ефект обумовлений клітинними ефектами, що не мають відношення до зв'язування глюкокортикоїдного рецептору. У ілюстративному варіанті реалізації аналіз цитотоксичності включає приведення конститутивно активної клітини у контакт із випробовуваною сполукою. Будь-яке зниження клітинної активності вказує на цитотоксичний ефект.

3) Додаткові аналізи

Додатковими прикладами багатьох аналізів, які можуть бути застосовані для ідентифікації композицій, застосовуваних у способах згідно із даним винаходом, є аналізи, основані на глюкокортикоїдній активності *in vivo*. Наприклад, можуть бути застосовані аналізи, у яких оцінюється здатність передбачуваного модулятору ГР інгібувати включення 3Н-німідину у ДНК клітин, які стимулюються глюкокортикоїдами. У якості альтернативи передбачуваний модулятор ГР може доповнюватися ³Н-дексаметазоном для зв'язування із ГР культури клітин тканини гепатоми (див., наприклад, Choi, et al., Steroids 57:313-318, 1992). У якості іншого прикладу може бути застосована здатність передбачуваного модулятору ГР блокувати ядерне зв'язування комплексу ³Н-дексаметазон-ГР (Alexandrova et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 41:723-725, 1992). Для додаткової ідентифікації передбачуваних модуляторів ГР також можуть бути застосовані кінетичні аналізи, здатні розрізнити глюкокортикоїдні агоністи та модулятори за допомогою кінетики зв'язування з рецептором (як описано у Jones, Biochem J. 204:721-729, 1982).

У іншому ілюстративному прикладі для ідентифікації антиглюкокортикоїдної активності може бути застосований аналіз, описаний Daune, Molec. Pharm. 13:948-955, 1977 та у патенті США № 4386085. Коротко тимоцити адреналектомованих щурів витримують у живильному середовищі, що містить дексаметазон з випробовуваною сполукою (передбачуваним модулятором ГР) у різних концентраціях. ³Н-уридин додають до культури клітин, яку додатково витримують, та вимірюють ступінь включення радіоактивної мітки у полінуклеотид. Глюкокортикоїдні агоністи зменшують кількість включеного ³Н-уридину. Таким чином, модулятор ГР буде перешкоджати зазначеному ефекту.

iii. Селективність

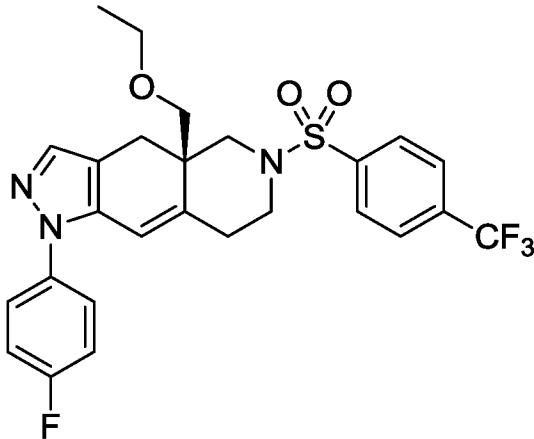
Модулятори ГР, обрані вище, далі піддають аналізу селективності, щоб визначити, чи є вони модуляторами СМГР. Як правило, аналізи селективності включають проведення випробування сполуки, яка зв'язує глюкокортикоїдний рецептор *in vitro*, на ступінь зв'язування з білками, відмінними від глюкокортикоїдного рецептору. Аналізи селективності можуть бути виконані *in vitro* або у системах на основі клітин, описаних вище. Зв'язування може бути випробоване у відношенні будь-якого підходящого білку, відмінного від глюкокортикоїдного рецептору, включаючи антитіла, рецептори, ферменти та таке інше. У ілюстративному варіанті реалізації зв'язувальний білок, відмінний від глюкокортикоїдного рецептору, являє собою рецептор клітинної поверхні або ядерний рецептор. У іншому ілюстративному варіанті реалізації зазначений білок, відмінний від глюкокортикоїдного рецептору, являє собою стероїдний рецептор, такий як рецептор естрогену, рецептор прогестерону, андрогеновий рецептор або мінералокортикоїдний рецептор.

Селективність антагоністу до ГР у порівнянні із МР може бути виміряна із застосуванням різних аналізів, відомих фахівцям у даній галузі техніки. Наприклад, специфічні антагоністи можуть бути ідентифіковані шляхом вимірювання здатності антагоніста зв'язуватися із ГР у порівнянні із МР (див., наприклад, патенти США № 5606021, 5696127, 5215916, 5071773). Такий аналіз може бути виконаний або із застосуванням аналізу прямого зв'язування, або шляхом оцінки конкурентного зв'язування з очищеним ГР або МР у присутності відомого ліганду. У ілюстративному аналізі у якості джерела очищеного рецептору застосовують клітини, які стабільно експресують глюкокортикоїдний рецептор або мінералокортикоїдний рецептор (див., наприклад, патент США № 5606021) у великій кількості. Потім безпосередньо вимірюють афінність ліганду до зазначеного рецептору. Модулятори ГР, які проявляють щонайменше у 10 разів, у 100 разів більш високу афінність, часто 1000-разову афінність до ГР у порівнянні із МР, потім вибирають для застосування у способах згідно із даним винаходом.

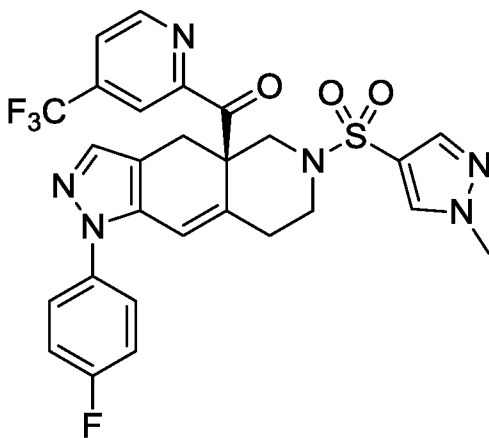
Аналіз селективності також може включати виконання аналізу здатності інгібувати ГР-опосередковану активність, але не МР-опосередковану активність. Один зі способів ідентифікації такого ГР-специфічного модулятору полягає у оцінці здатності антагоністу запобігати активації репортерних конструкцій із застосуванням аналізів трансфекції (див.,

наприклад, Vosquel et al, J. Steroid Biochem Molec. Biol. 45:205-215, 1993; патенти США № 5606021, 5929058). У ілюстративному аналізі трансфекції експресійну плазмиду, що кодує рецептор, та репортерну плазмиду, що містить репортерний ген, пов'язаний з рецептор-специфічними регуляторними елементами, котрансфікують у підходящі рецептор-негативні клітини-хазяї. Потім трансфіковані клітини-хазяї культивують у присутності та за відсутності гормону, такого як кортизол або його аналог, здатного активувати гормон-чутливий елемент промотору/енхансеру репортерної плазмиди. Далі трансфіковані та культивовані клітини-хазяї контролюють на предмет індукції (тобто наявності) продукту послідовності репортерного гену. Нарешті, експресію та/або здатність до зв'язування зі стероїдами білку рецептору гормону (що кодується послідовністю ДНК рецептору у експресійній плазміді та вироблюваного у зазначених трансфікованих та культивованих клітинах-хазяях) вимірюють шляхом визначення активності репортерного гену у присутності та за відсутності антагоністу. Антагоністична активність сполуки може бути визначена у порівнянні з відомими антагоністами рецепторів ГР та МР (див., наприклад, патент США № 5696127). Далі приводиться ефективність у вигляді відсотку максимальної відповіді, відзначеної для кожної сполуки, у порівнянні з контрольною сполукою-антагоністом. Модулятори ГР, які проявляють щонайменше 100-разову, часто 1000-разову або більш високу активність у відношенні ГР у порівнянні із МР, ПР або АР, потім вибирають для застосування у способах, розкритих у даному описі.

Приклад СМГР, який може бути застосований у способах, розкритих у даному описі, являє собою сполуку СОРТ 108297, тобто (R)-(4а-етоксиметил-1-(4-фторфеніл)-6-(4-трифторметил-1-бензолсульфоніл)-4,4а,5,6,7,8-гексагідро-1Н-1,2,6-триазацикло-пента[в]нафталін, який має наступну структуру:

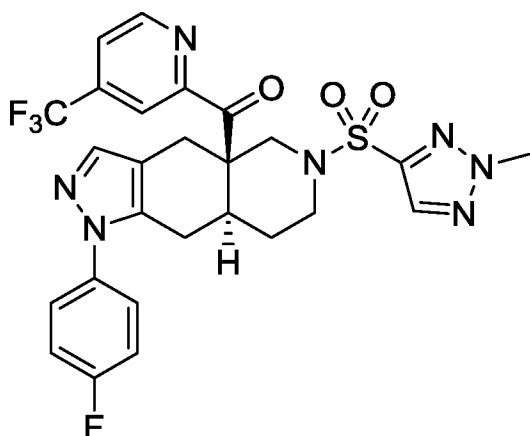


Приклад СМГР, який може бути застосований у способах, розкритих у даному описі, являє собою сполуку СОРТ 125134, тобто (R)-(1-(4-фторфеніл)-6-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл)-4,4а,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піразоло[3,4-г]ізохінолін-4а-іл)(4-(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, який має наступну структуру:



Інший приклад СМГР, який може бути застосований у способах, розкритих у даному описі, являє собою сполуку СОРТ125281, тобто ((4aR,8aS)-1-(4-фторфеніл)-6-((2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-іл)сульфоніл)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагідро-1Н-піразоло[3,4-г]ізохінолін-4а-іл)(4-

(трифторметил)піридин-2-іл)метанон, який має наступну структуру:



5 G. Фармацевтичні композиції та введення

У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та СМГР.

Модулятори СМГР можуть бути отримані та введені у вигляді самих різних пероральних, парентеральних та місцевих лікарських форм. Пероральні препарати включають таблетки, пігулки, порошок, драже, капсули, рідини, таблетки для розсмоктування, гелі, сиропи, суспензії (slurries), суспензії і т.д., що підходять для приймання всередину пацієнтом. Модулятори СМГР також можуть бути введені шляхом ін'єкції, тобто внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, підшкірно, інтрадуоденально або внутрішньочеревинно. Також модулятори СМГР можуть бути введені шляхом інгаляції, наприклад, інтраназально. Крім того, модулятори СМГР можуть бути введені крізьшкірно. Відповідно, у даному винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину та СМГР.

Для одержання фармацевтичних композицій з модуляторів СМГР фармацевтично прийнятні носії можуть бути твердими або рідкими. Препарати у твердій формі включають порошки, таблетки, пігулки, капсули, облатки, супозиторії та диспергуємі гранули. Твердий носій може являти собою одну або більше речовин, які також можуть діяти як розріджувачі, ароматизуючі агенти, зв'язувальні речовини, консерванти, агенти, що розпушують таблетки, або інкапсулюючий матеріал. Подобиці про методи приготування та введення добре описані у науковій та патентній літературі, див., наприклад, останнє видання Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

У порошках носій являє собою тонкоподрібнену тверду речовину, яка знаходиться у суміші з тонкоподрібненим активним компонентом, СМГР. У таблетках зазначений активний компонент змішаний з носієм, що має необхідні сполучні властивості, у підходящих співвідношеннях та спресований до бажаної форми та розміру.

Порошки та таблетки переважно містять від 5% або 10% до 70% активної сполуки. Підходящі носії являють собою карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, легкоплавкий віск, масло какао і таке інше. Передбачається, що термін "препарат" включає склад активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом у якості носія, що забезпечує капсулу, у якій активний компонент із іншими носіями або без них оточений носієм, який, таким чином, пов'язаний з ним. Аналогічно включені облатки та таблетки для розсмоктування. Таблетки, порошки, капсули, пігулки, облатки та таблетки для розсмоктування можуть бути застосовані у вигляді твердих лікарських форм, які підходять для перорального введення.

Підходящі тверді допоміжні речовини являють собою вуглеводневі або білкові наповнювачі, які включають, але не обмежуються ними, цукри, включаючи лактозу, сахарозу, манітол або сорбітол; крохмаль із кукурудзи, пшениці, рису, картоплі або інших рослин; целюлозу, таку як метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або натрійкарбоксиметилцелюлоза; та камеді, включаючи гуїмарабік та трагакант; а також білки, такі як желатин та колаген. За необхідності можуть бути додані розпушуючі або солубілізуючі агенти, такі як зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

Ядра драже забезпечені підходящими покриттями, такими як концентровані розчини цукру, які також можуть містити гуїмарабік, тальк, полівінілпіролідон, карбополовий гель,

поліетиленгліколь та/або діоксид титану, розчини лаку та підходящі органічні розчинники або суміші розчинників. Барвники або пігменти можуть бути додані до покриттів таблеток або драже для ідентифікації продукту або для характеристики кількості активної сполуки (тобто дози). Фармацевтичні препарати згідно із даним винаходом також можуть бути застосовані перорально з використанням, наприклад, твердих капсул типу "push-fit", виготовлених з желатину, а також м'яких запечатаних капсул, виготовлених з желатину та покриття, такого як гліцерин або сорбітол. Тверді капсули типу "push-fit" можуть містити модулятор ГР, змішаний з наповнювачем або зв'язувальними речовинами, такими як лактоза або крохмалі, змащувальними речовинами, такими як тальк або стеарат магнію, та необов'язково стабілізаторами. У м'яких капсулах сполуки, що являють собою модулятори ГР, можуть бути розчинені або суспендовані у підходящих рідинах, таких як жирні масла, рідкий парафін або рідкий поліетиленгліколь зі стабілізаторами або без них.

Препарати у рідкій формі включають розчини, суспензії та емульсії, наприклад, розчини у воді або суміші вода/пропіленгліколь. Для парентеральної ін'єкції рідкі препарати можуть бути приготівлені у вигляді розчину у водному розчині поліетиленгліколю.

Водні розчини, що підходять для перорального застосування, можуть бути отримані шляхом розчинення активного компоненту у воді та додавання за необхідності підходящих барвників, ароматизаторів, стабілізаторів та загусників. Водні суспензії, що підходять для перорального застосування, можуть бути приготівлені шляхом диспергування тонкоподрібненого активного компоненту у воді із в'язкою речовиною, такою як природні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та гуміарабік, та диспергуючими або змочувальними агентами, такими як існуючий у природі фосфатид (наприклад, лецитин), продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою (наприклад, поліоксиетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксицетанол), продукт конденсації етиленоксиду з неповним складним ефіром, отриманим з жирної кислоти та гекситолу (наприклад, поліоксиетиленсорбітолмоноолеат), або продукт конденсації етиленоксиду з неповним складним ефіром, отриманим з жирної кислоти та ангідриду гекситолу (наприклад, поліоксиетиленсорбітанмоноолеат). Водна суспензія також може містити один або більше консервантів, таких як етил- або пропіл-п-гідроксибензоат, один або більше забарвлюючих агентів, один або більше ароматизуючих агентів та один або більше підсолоджуючих агентів, таких як сахароза, аспартам або сахарин. Склади можуть бути скоректовані з урахуванням осмолярності.

Також включені препарати у твердій формі, які призначені для перетворення безпосередньо перед застосуванням у препарати у рідкій формі для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Зазначені препарати крім активного компоненту можуть містити барвники, ароматизатори, стабілізатори, буфери, штучні та природні підсолоджувачі, диспергуючі агенти, загусники, солюбілізуючі агенти і таке інше.

Масляні суспензії можуть бути приготівлені шляхом суспендування СМГР у рослинному маслі, такому як арахісове масло, маслинове масло, кунжутне масло або кокосове масло, або у мінеральному маслі, такому як рідкий парафін, або у суміші зазначених масел. Масляні суспензії можуть містити загусник, такий як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання приємного на смак перорального препарату можуть бути додані підсолоджуючі агенти, такі як гліцерин, сорбітол або сахароза. Зазначеніклади можуть бути консервовані шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота. Приклад масляного середовища-носія для ін'єкцій можна знайти у Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Фармацевтичніклади згідно із даним винаходом також можуть бути у формі емульсій типу "масло у воді". Масляна фаза може являти собою рослинну олію або мінеральне масло, описане вище, або суміш зазначених масел. Підходящі емульгуючі агенти включають існуючі у природі камеді, такі як гуміарабік та трагакантова камедь, фосфатиди, що існують у природі, такі як соєвий лецитин, складні ефіри або неповні складні ефіри, отримані з жирних кислот та ангідридів гекситолу, такі як сорбітанмоноолеат, та продукти конденсації зазначених неповних складних ефірів з етиленоксидом, такі як поліоксиетиленсорбітанмоноолеат. Емульсія також може містити підсолоджуючі агенти та ароматизуючі агенти, як, наприклад, у складі сиропів та еліксирів. Такіклади також можуть містити пом'якшуючий засіб, консервант або забарвлюючий агент.

Модулятори СМГР можуть бути доставлені крізьшкірно, за способом місцевої доставки, приготівлені у вигляді паличок-аплікаторів, розчинів, суспензій, емульсій, гелів, кремів, мазей, паст, желе, забарвлюючих складів (paints), порошоків та аерозолів.

Модулятори СМГР також можуть бути доставлені у вигляді мікросфер для повільного

вивільнення у організмі. Наприклад, мікросфери можуть бути введені за допомогою внутрішньошкірної ін'єкції мікросфер, що містять лікарський засіб, який повільно вивільняється підшкірно (див. Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623- 645, 1995), у вигляді біорозкладаних та ін'єкційних гелевих складів (див., наприклад, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995) або у вигляді мікросфер для перорального введення (див., наприклад, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Як крізьшкірні, так і внутрішньошкірні способи забезпечують постійну доставку протягом декількох тижнів або місяців.

Фармацевтичні складки згідно із даним винаходом можуть бути забезпечені у вигляді солі та можуть бути утворені із застосуванням багатьох кислот, включаючи, але не обмежуючись ними, хлористоводневу, сірчану, оцтову, молочну, винну, яблучну, бурштинову і т.д. Солі звичайно більш розчинні у водних або інших протонних розчинниках, ніж відповідні форми вільних основ. У інших випадках препарат може являти собою ліофілізований порошок у 1 мМ - 50 мМ гістидині, 0,1%-2% сахарозі, 2%-7% манітолі при рН у діапазоні від 4,5 до 5,5, який поєднують із буфером перед застосуванням.

У іншому варіанті реалізації складки згідно із даним винаходом можуть бути доставлені із застосуванням ліпосом, які зливаються із клітинною мембраною або зазнають ендоцитозу, тобто із застосуванням лігандів, приєднаних до ліпосоми або приєднаних безпосередньо до олігонуклеотиду, які зв'язуються з поверхневими мембранними білками-рецепторами клітини, що приводить до ендоцитозу. Із застосуванням ліпосом, зокрема коли на поверхні ліпосом знаходяться ліганди, специфічні для клітин-мішеней, або вони іншим способом переважно спрямовані на конкретний орган, можна націлити доставку модулятора ГР у клітини-мішені *in vivo*. (Див., наприклад, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

Фармацевтичний препарат переважно знаходиться у вигляді одиначної лікарської форми. У такій формі зазначений препарат розділений на одиначні дози, що містять відповідні кількості активного компоненту, МГР. Зазначена одиначна лікарська форма може являти собою упакований препарат, де упаковання містить дискретні кількості препарату, наприклад, може являти собою упаковані таблетки, капсули та порошки у флаконах або ампулах. Крім того, одиначна лікарська форма може являти собою саму капсулу, таблетку, облатку або таблетку для розсмоктування, або зазначена одиначна лікарська форма може являти собою відповідну кількість будь-якої з них в упакованій формі.

Кількість активного компоненту у препараті з одиначною дозою може варіюватися або регулюватися від 0,1 мг до 10000 мг, частіше від 1,0 мг до 6000 мг, найбільш часто від 50 мг до 500 мг. Підходящі дози також включають приблизно 1 мг, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 або 2000 мг залежно від конкретного застосування та активності активного компоненту. За необхідності композиція може містити і інші сумісні терапевтичні агенти.

Одноразове або багаторазове введення складів можуть здійснюватися залежно від дозування та частоти, які потрібні та переносяться пацієнтом. Зазначені складки повинні забезпечувати достатню кількість активного агенту для ефективного лікування хворобливого стану. Таким чином, у одному з варіантів реалізації добова кількість фармацевтичного складу для перорального введення МГР становить від приблизно 0,01 до приблизно 150 мг на кілограм маси тіла на добу (мг/кг/добу). У деяких варіантах реалізації зазначена добова кількість становить приблизно від 1,0 до 100 мг/кг/добу, від 5 до 50 мг/кг/добу, від 10 до 30 мг/кг/добу та від 10 до 20 мг/кг/добу. Можуть бути застосовані більш низькі дози, зокрема коли лікарський засіб вводять у анатомічно відособлене місце, таке як простір спинномозкової рідини (СМР), у порівнянні з пероральним введенням, введенням у кровоток, у порожнину тіла або у просвіт органу. Значно більш високі дози можуть бути застосовані при місцевому введенні. Сучасні способи одержання складів, що вводяться парентерально, будуть відомі або очевидні фахівцям у даній галузі техніки та більш докладно описані у таких публікаціях, як Remington's вище. Див. також Nieman у "Receptor Mediated Antisteroid Action", Agarwal, et al., eds., De Gruyter, New York (1987).

Тривалість лікування із застосуванням СМГР для зниження пухлинного навантаження ракової пухлини або іншого полегшення симптомів пухлини може варіюватися залежно від важкості стану у суб'єкта та відповіді суб'єкта на модулятори СМГР. У деяких варіантах реалізації модулятори СМГР можуть бути введені протягом періоду приблизно від 1 тижня до 104 тижнів (2 років), частіше приблизно від 6 тижнів до 80 тижнів, найбільш часто приблизно від 9 до 60 тижнів. Підходящі періоди введення також включають від 5 до 9 тижнів, від 5 до 16 тижнів, від 9 до 16 тижнів, від 16 до 24 тижнів, від 16 до 32 тижнів, від 24 до 32 тижнів, від 24 до 48 тижнів, від 32 до 48 тижнів, від 32 до 52 тижнів, від 48 до 52 тижнів, від 48 до 64 тижнів, від 52

до 64 тижнів, від 52 до 72 тижнів, від 64 до 72 тижнів, від 64 до 80 тижнів, від 72 до 80 тижнів, від 72 до 88 тижнів, від 80 до 88 тижнів, від 80 до 96 тижнів, від 88 до 96 тижнів та від 96 до 104 тижнів. Підходящі періоди введення також включають 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 30, 32, 35, 40, 45, 48, 50, 52, 55, 60, 64, 65, 68, 70, 72, 75, 80, 85, 88, 90, 95, 96, 100 та 104 тижні. У загальному випадку введення СМГР слід продовжувати доти, поки не буде відзначено клінічно значиме ослаблення або полегшення. Лікування із застосуванням СМГР згідно із даним винаходом може тривати до двох років або навіть довше.

У деяких варіантах реалізації введення СМГР не є безперервним та може бути припинене на один або більше періодів часу з наступними одним або більше періодами часу, коли введення поновлюється. Підходящі періоди, коли введення припиняється, включають від 5 до 9 тижнів, від 5 до 16 тижнів, від 9 до 16 тижнів, від 16 до 24 тижнів, від 16 до 32 тижнів, від 24 до 32 тижнів, від 24 до 48 тижнів, від 32 до 48 тижнів, від 32 до 52 тижнів, від 48 до 52 тижнів, від 48 до 64 тижнів, від 52 до 64 тижнів, від 52 до 72 тижнів, від 64 до 72 тижнів, від 64 до 80 тижнів, від 72 до 80 тижнів, від 72 до 88 тижнів, від 80 до 88 тижнів, від 80 до 96 тижнів, від 88 до 96 тижнів та від 96 до 100 тижнів. Підходящі періоди, коли введення припиняється, також включають 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 30, 32, 35, 40, 45, 48, 50, 52, 55, 60, 64, 65, 68, 70, 72, 75, 80, 85, 88, 90, 95, 96 та 100 тижнів.

Режим дозування також ураховує параметри фармакокінетики, добре відомі у даній галузі техніки, тобто швидкість всмоктування, біодоступність, метаболізм, кліренс і таке інше (див., наприклад, Hidalgo-Aragones (1996) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58:611-617; Groning (1996) *Pharmazie* 51:337-341; Fotherby (1996) *Contraception* 54:59-69; Johnson (1995) *J. Pharm. Sci.* 84:1144-1146; Rohatagi (1995) *Pharmazie* 50:610-613; Brophy (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24:103-108; останнє видання Remington's, зазначене вище). Сучасний рівень техніки дозволяє лікареві-клініцистові визначити режим дозування для кожного окремого пацієнта, модулятору ГР та захворювання або стану, що зазнає лікування.

Модулятори СМГР можуть бути застосовані у комбінації з іншими активними агентами, про які відомо, що вони підходять для застосування для модуляції глюкокортикоїдного рецептору, або з додатковими агентами, які можуть бути неефективними самі по собі, але можуть сприяти ефективності активного агенту.

У деяких варіантах реалізації спільне введення включає введення одного активного агенту, СМГР, протягом 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин після другого активного агенту. Спільне введення включає введення двох активних агентів одночасно, майже одночасно (наприклад, протягом приблизно 1, 5, 10, 15, 20 або 30 хвилин один від іншого) або послідовно у будь-якому порядку. У деяких варіантах реалізації спільне введення може бути виконане шляхом спільного приготування, тобто одержання однієї фармацевтичної композиції, що містить обидва активні агенти. У інших варіантах реалізації активні агенти можуть бути приготовлені окремо. У іншому варіанті реалізації активні та/або додаткові агенти можуть бути зв'язані або кон'юговані один з іншим.

Після приготування фармацевтичної композиції, що містить модулятор ГР згідно із даним винаходом, у прийнятному носії вона може бути поміщена у відповідну ємність та маркірована як призначена для лікування зазначеного стану. Для введення СМГР таке маркування буде містити, наприклад, інструкції, що стосуються кількості, частоти та способу введення.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть бути забезпечені у вигляді солі та можуть бути утворені із застосуванням багатьох кислот, включаючи, але не обмежуючись ними, хлористоводневу, сірчану, оцтову, молочну, винну, яблучну, бурштинову і т.д. Солі звичайно більш розчинні у водних або інших протонних розчинниках, ніж відповідні форми вільних основ. У інших випадках препарат може являти собою ліофілізований порошок у 1 мМ - 50 мМ гістидині, 0,1%-2% сахарозі, 2%-7% манітолі при рН у діапазоні від 4,5 до 5,5, який поєднують із буфером перед застосуванням.

У іншому варіанті реалізації композиції згідно із даним винаходом підходять для застосування для парентерального введення, такого як внутрішньовенне (в/в) введення або введення у порожнину тіла або просвіт органу. Склади для введення звичайно будуть містити розчин композицій згідно із даним винаходом, розчинених у фармацевтично прийнятному носії. До прийнятних середовищ та розчинників, які переносять, які можуть бути застосовані, відносяться вода та розчин Рінгера, ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні жирні масла традиційно можуть бути застосовані у якості розчинника або суспендуючого середовища. Для зазначеної мети може бути застосоване будь-яке легке жирне масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, також можуть бути застосовані для одержання розчинів для ін'єкцій. Зазначені розчини є стерильними та у цілому не містять небажаних включень. Зазначені складки можуть бути

стерилізовані за допомогою традиційних, добре відомих методів стерилізації. Зазначені складки можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, необхідні для наближення до фізіологічних умов, такі як агенти для регулювання рН та буферні агенти, агенти для регулювання токсичності, наприклад, ацетат натрію, хлорид натрію, хлорид калію, хлорид кальцію, лактат натрію і таке інше. Концентрація композицій згідно із даним винаходом у зазначених складах може варіюватися у широких межах та буде вибиратися у першу чергу на основі об'ємів рідин, значень в'язкості, маси тіла і тому подібного відповідно до конкретного обраного способу введення та потребами пацієнта. Для в/в введення зазначений склад може являти собою стерильний препарат для ін'єкцій, такий як стерильна водна або масляна суспензія для ін'єкцій. Зазначена суспензія може бути приготовлена згідно відомим з рівня техніки методам із застосуванням підходящих диспергуючих або змочувальних агентів та суспендуючих агентів. Зазначений стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, такий як розчин у 1,3-бутандіолі.

Н. Хіміотерапевтичні агенти

Хіміотерапевтичні агенти, що підходять для застосування у комбінації зі СМГР згідно із даним винаходом, включають агенти, які мають властивість знищувати ракові клітини або інгібувати ріст ракових клітин, такі як агенти, розкриті у публікації заявки на патент США № 20150218274, а також у джерелі <http://chemocare.com/chemotherapy/what-is-chemotherapy/types-of-chemotherapy.aspx>. Зазначені агенти включають, але не обмежуються ними, антимікротубулінові агенти (наприклад, таксани та алкалоїди барвінку), інгібітори топоізомерази та антиметаболіти (наприклад, нуклеозидні аналоги, що діють у зазначеній якості, наприклад, гемцитабін), інгібітори мітозу, алкілюючі агенти, антиметаболіти, протипухлинні антибіотики, інгібітори мітозу, антрацикліни, інтеркалюючі агенти, агенти, здатні втручатися у шлях сигнальної трансдукції, агенти, які провають апоптоз, інгібітори протеосом і таке інше.

Алкілюючі агенти найбільш активні у фазі спокою клітини. Зазначені види лікарських засобів є неспецифічними для клітинного циклу. Ілюстративні алкілюючі агенти, які можуть бути застосовані у комбінації з СМГР відповідно до даного винаходу, включають без обмеження азотисті іприти, похідні етиленіміну, алкілсульфонати, нітрозосечовини та триазени: урамустин (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethylodopan®, Desmethylodopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), хлорметин (Mustargen®), циклофосфамід (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune.TM.), іфосфамід (Mitoxana®), мелфалан (Alkeran®), хлорамбуцил (Leukeran®), піпоброман (Amedel®, Vercyte®), триетиленмеламін (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), триетилентіофосфорамін, тіотепу (Thioplex®), бусульфан (Busilvex®, Myleran®), кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®), стрептозоцин (Zanosar®) та дакарбазин (DTIC-Dome®). Додаткові ілюстративні алкілюючі агенти включають без обмеження оксалиплатин (Eloxatin®); темозоломід (Temodar® та Temodal®); дактиноміцин (також відомий як актиноміцин-D, Cosmegen®); мелфалан (також відомий як L-PAM, L-сарколізин та фенілаланін мустард, Alkeran®); алтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (ГММ), Hexalen®); кармустин (BiCNU®); бендамустин (Treanda®); бусульфан (Busulfex® та Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); ломустин (також відомий як CCNU, CeeNU®); цисплатин (також відомий як CDDP, Platinol® та Platinol®-AQ); хлорамбуцил (Leukeran®); циклофосфамід (Cytoxan® та Neosar®); дакарбазин (також відомий як DTIC, DIC та імідазолкарбоксамід, DTIC-Dome®); алтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (ГММ), Hexalen®); іфосфамід (Ifex®); преднімустин; прокарбазин (Matulane®); мехлоретамін (також відомий як азотистий іприт, мустин та мехлоретаміну гідрохлорид, Mustargen®); стрептозоцин (Zanosar®); тіотепу (також відому як тіофосфамід, TESPА та TSPA, Thioplex®); циклофосфамід (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®) та бендамустину гідрохлорид (HCl) (Treanda®).

Протипухлинні антибіотики являють собою хіміотерапевтичні агенти, отримані із природних продуктів, вироблюваних різними видами ґрунтових грибів з роду стрептоміцетів (*Streptomyces*). Зазначені лікарські засоби діють під час декількох фаз клітинного циклу та вважаються специфічними для клітинного циклу. Існує декілька видів протипухлинних антибіотиків, включаючи, але не обмежуючись ними, антрацикліни (наприклад, доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин, мітоксантрон та ідарубіцин), хромоміцини (наприклад, дактиноміцин та плікаміцин), мітоміцини та блеоміцини.

Антиметаболіти являють собою різні види хіміотерапевтичних засобів лікування, які є специфічними для клітинного циклу. Коли клітини включають зазначені антиметаболічні речовини у клітинний метаболізм, вони не здатні ділитися. Зазначений клас хіміотерапевтичних агентів включає антагоністи фолієвої кислоти, такі як метотрексат; антагоністи піримідину, такі

як 5-фторурацил, флоксурин, цитарабін, капецитабін та гемцитабін; антагоністи пурину, такі як 6-меркаптопурин та 6-тіогуанін; інгібітори аденозиндезамінази, такі як кладрибін, флударабін, неларабін та пентостатин.

Ілюстративні антрацикліни, які можуть бути застосовані у комбінації з СМГР відповідно до даного винаходу, включають, наприклад, доксорубіцин (Adriamycin® та Rubex®); блеомицин (Lepoxane®); даунорубіцин (даунорубіцину гідрохлорид, дауномицин та рубидомицину гідрохлорид, Cerubidine®); ліпосомальний даунорубіцин (ліпосомальну форму даунорубіцину цитрату (daunorubicin citrate liposome), DaunoXome®); мітоксантрон (DHAD, Novantrone®); епірубіцин (Ellence); ідарубіцин (Idamycin®, Idamycin PFS®); мітомицин С (Mutamycin®); гелданамицин; гербіміцин; равідоміцин та дезацетилправідоміцин.

Антимікротубулінові агенти включають алкалоїди барвінку та таксани. Ілюстративні алкалоїди барвінку, які можуть бути застосовані у комбінації з СМГР відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, вінорелбіну тартрат (Navelbine®), вінкристин (Опсовін®) та віндезин (Eldisine®); вінбластин (також відомий як вінбластину сульфат, вінкалейкобластин та VLB, Akaban-AQ® та Velban®) та вінорелбін (Navelbine®). Ілюстративні таксани, які можуть бути застосовані у комбінації з СМГР відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, паклітаксел та доцетаксел. Необмежуючі приклади агентів на основі паклітакселу включають наночастинки паклітакселу, зв'язані з альбуміном ("наб-паклітаксел", що випускається як АБРАКСАН (ABRAXANE) компанією Abraxis Bioscience), паклітаксел, зв'язаний з докозагексаєною кислотою (DHA-паклітаксел, Таксопрексин (Тахоргрехін), який випускається компанією Protarga), паклітаксел, зв'язаний з поліглутаматом (PG-паклітаксел, паклітаксел поліглюмекс, СТ-2103, КСІОТАКС (ХУОТАХ), який випускається компанією Cell Therapeutics), проліки, які активуються пухлиною (ТАР), ANG105 (Ангіопеп-2 (Angioper-2), зв'язаний з трьома молекулами паклітакселу, який випускається компанією ImmunoGen), паклітаксел-ЕС-1 (паклітаксел, зв'язаний з erbB2-розпізнаючим пептидом ЕС-1; див. Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230) та паклітаксел, кон'югований з глюкозою (наприклад, 2'-паклітакселметил-2-глюкопіранозилсукцинат, див. Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620).

Ілюстративні інгібітори протеосом, які можуть бути застосовані у комбінації з СМГР відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, бортезоміб (Велкейд (Velcade.RTM.)); карфілзоміб (PX-171-007, (S)-4-метил-N-(((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-іл)-1-оксопентан-2-іл)аміно)-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)-2-((S)-2-(2-морфоліноацетамідо)-4-фенілбутанамідо)пентанамід); маризоміб (NPI-0052); іксазомібу цитрат (MLN-9708); деланзоміб (СЕР-18770) та О-метил-N-[(2-метил-5-тіазоліл)карбоніл]-L-серил-О-метил-N-[(1S)-2-[(2R)-2-метил-2-оксираніл]-2-оксо-1-(фенілметил)етил]-L-серинамід (ONX-0912).

У деяких варіантах реалізації зазначений хіміотерапевтичний агент вибраний з групи, яка складається з хлорамбуцилу, циклофосфаміду, іфосфаміду, мелфалану, стрептозоцину, кармустину, ломустину, бендамустину, урамустину, естрамустину, кармустину, німустину, ранімустину, манносульфану, бусульфгану, дакарбазину, темозоломіду, тіотепи, алтретаміну, 5-фторурацилу (5-FU), 6-меркаптопурину (6-MP), капецитабіну, цитарабіну, флоксурини, флударабіну, гемцитабіну, гідроксисечовини, метотрексату, пеметрекседу, даунорубіцину, доксорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину, SN-38, ARC, NPC, камптотецину, топотекану, 9-нітрокамптотецину, 9-амінокамптотецину, рубіфену, гіматекану, дифломотекану, BN80927, DX-895 If, MAG-CPT, амсакрину, етопозиду, етопозиду фосфату, теніпозиду, доксорубіцину, паклітакселу, доцетакселу, гемцитабіну, баккатину III, 10-деацетилтаксолу, 7-ксилосил-10-деацетилтаксолу, цефаломаніну, 10-деацетил-7-епітаксолу, 7-епітаксолу, 10-деацетилбаккатину III, 10-деацетилцефаломаніну, гемцитабіну, іринотекану, паклітакселу, пов'язаного з альбуміном, оксаліплатину, капецитабіну, цисплатину, доцетакселу, ліпосомальної форми іринотекану та етопозиду, а також їх комбінацій.

У деяких варіантах реалізації зазначений хіміотерапевтичний агент вводять у дозі та за схемою, які можуть бути продиктовані дозами та схемами, схваленими Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів США (FDA) або іншим контролюючим органом, з урахуванням емпіричної оптимізації. У деяких випадках зазначений хіміотерапевтичний агент вводять у дозі приблизно від 100 до 1000 мг, наприклад, приблизно від 200 мг до 800 мг, приблизно від 300 мг до 700 мг або приблизно від 400 мг до 600 мг, наприклад, приблизно 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг або 700 мг. Схема дозування може варіюватися від введення, наприклад, кожен тиждень, кожен п'ять днів, кожен чотири доби, через добу до введення щодобово, два або три рази на добу. У одному з варіантів реалізації зазначений хіміотерапевтичний агент вводять у пероральній дозі або внутрішньовенній дозі від приблизно 100 мг до 600 мг щодоби, наприклад, приблизно 100 мг, 200 мг, 260 мг, 300 мг, 400

мг або 600 мг щодоби, через добу або кожні чотири доби впродовж всього періоду лікування або його частини. У деяких варіантах реалізації зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою таксан та може бути застосований у будь-якій стандартній дозі, наприклад, дозі, схваленій FDA, у відповідності зі способами відповідно до даного винаходу. У різних варіантах реалізації таксан являє собою наб-паклітаксел, який вводять у дозі, що становить від 80 мг до 125 мг на квадратний метр площі поверхні тіла, у вигляді внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин на 1, 8 та 15 добу кожного 28-добового циклу.

У інших варіантах реалізації два або більше хіміотерапевтичних агентів можуть бути введені одночасно або послідовно у будь-якому порядку впродовж всього періоду лікування або різних його відрізків. Зазначені два агенти можуть бути введені відповідно до одного і того ж або різних режимів дозування.

I. Різні види комбінованої терапії

Для зниження пухлинного навантаження у пацієнта можуть бути застосовані різні комбінації СМГР та хіміотерапевтичного агенту (або комбінації таких агентів та сполук). Передбачається, що під "комбінованою терапією" або "у комбінації з" не мається на увазі, що терапевтичні агенти повинні бути введені у деякий час та/або приготовлені для спільної доставки, хоча зазначені способи доставки входять у обсяг, описаний у даному документі. СМГР та хіміотерапевтичний агент можуть бути введені відповідно тому самому або різним режимам дозування. У деяких варіантах реалізації СМГР та хіміотерапевтичний агент вводять послідовно у будь-якому порядку протягом усього періоду лікування або різних його відрізків. У деяких варіантах реалізації СМГР та протираковий агент вводять одночасно або майже одночасно (наприклад, протягом приблизно 1, 5, 10, 15, 20 або 30 хвилин один від іншого). Необмежуючі приклади різних видів комбінованої терапії виглядають у такий спосіб, при цьому при введенні СМГР та хіміотерапевтичного агенту, наприклад, СМГР являє собою "А", а протираковий агент або сполука, що вводиться як частина режиму хіміотерапії, являє собою "В":

A/B/AB/A/BB/V/AA/A/BA/V/BB/A/AA/V/V/V V/A/V/V
V/V/V/A V/V/A/V A/A/V/V A/V/A/V A/V/B/A V/B/A/A
V/A/V/A V/A/A/V A/A/A/V V/A/A/A A/V/A/A A/A/V/A

Введення пацієнтові терапевтичних сполук або агентів буде здійснюватися згідно із загальними протоколами введення таких сполук з урахуванням токсичності терапії, якщо така є. Хірургічне втручання також може бути застосоване у комбінації з описаною терапією.

Способи згідно із даним винаходом можуть бути об'єднані з іншими методами лікування, такими як хірургічна операція, опромінення, таргетна терапія, імунотерапія, застосування інгібіторів факторів росту або факторів антиангіогенезу.

J. Оцінка поліпшень зниження пухлинного навантаження

Терапія із застосуванням СМГР, розкрита у даному описі, може знижувати пухлинне навантаження та забезпечувати позитивний клінічний результат відносно пацієнтів з раковою пухлиною. Способи вимірювання зазначених відповідей добре відомі фахівцям у галузі терапії раку, наприклад, описані у настановах із застосування критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин ("RECIST"), доступних за адресою www.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/recist_guideline.pdf.

У одному з підходів пухлинне навантаження вимірюють шляхом виконання аналізу експресії пухлиноспецифічних біомаркерів. Зазначений підхід є особливо підходящим для застосування для метастатичних пухлин. Пухлиноспецифічний біомаркер являє собою білок або іншу молекулу, яка характерна тільки для ракових клітин або набагато більш поширена у них у порівнянні з нераковими клітинами. Біомаркери, які, як вважаються, підходять для застосування для ідентифікації раку шийки матки, включають, наприклад, альфа-актинін-4, ізозим піруваткінази M1/M2 та інші (див., наприклад, Van Raemdonck et al., Plos One September 2014, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160488>).

Способи вимірювання рівнів експресії пухлиноспецифічного генетичного маркера добре відомі. У деяких варіантах реалізації мРНК генетичного маркера виділяють зі зразку крові або пухлинної тканини та проводять полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскриптазою (RT-PCR) у режимі реального часу для кількісної оцінки експресії зазначеного генетичного маркера. У деяких варіантах реалізації виконують вестерн-блоттинг або імунгістохімічний аналіз для оцінки білкової експресії пухлиноспецифічного генетичного маркера. Як правило, вміст пухлиноспецифічного генетичного маркера вимірюють у декількох зразках, взятих у різні моменти часу проведення комбінованої терапії згідно із даним винаходом, та зниження вмісту корелює зі зниженням пухлинного навантаження.

У іншому підході зниження пухлинного навантаження у результаті комбінованої терапії, розкритої у даному описі, презентовано за допомогою зменшення розміру пухлини або зниження кількості ракових клітин у організмі. Вимірювання розміру пухлини звичайно

забезпечується за допомогою методів, основаних на візуалізації. Наприклад, сканування за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) може надати точну та достовірну анатомічну інформацію не тільки про зменшення розміру або росту пухлини, але й про прогресування захворювання шляхом ідентифікації або росту існуючих уражень, або розвинення нових уражень або метастазування пухлини.

У іншому підході зниження пухлинного навантаження може бути оцінене за допомогою методів функціональної та метаболічної візуалізації. Зазначені методи можуть забезпечувати більш ранню оцінку відповіді на терапію шляхом відстеження змін перфузії, оксигенації та метаболізму. Наприклад, у ПЕТ за допомогою ^{18}F -фтордезоксиглюкози (^{18}F -ФДГ) застосовуються мічені радіоактивним ізотопом молекули аналогу глюкози для оцінки тканинного метаболізму. Пухлини звичайно відрізняються підвищеним поглинанням глюкози, при цьому зміна значення, що відповідає зниженню метаболізму у пухлинній тканині, свідчить про зниження пухлинного навантаження. Подібні методи візуалізації розкриті у Kang et al., Korean J. Radiol. (2012) 13(4) 371-390.

Пацієнт, що одержує терапію, розкрити у даному описі, може демонструвати різний ступінь зниження пухлинного навантаження. У деяких випадках пацієнт може демонструвати повну відповідь (ПВ), що також іменується як "відсутність ознак захворювання (ВОЗ)". ПВ означає, що зникла вся пухлина, що піддається виявленню, про що свідчать випробування, фізикальні обстеження та сканування. У деяких випадках у пацієнта, що одержує комбіновану терапію, розкрити у даному описі, може виникати часткова відповідь (ЧВ), яка приблизно відповідає щонайменше 50% зменшенню загального об'єму пухлини, але при цьому усе ще зберігаються ознаки якого-небудь залишкового захворювання. У деяких випадках зазначене залишкове захворювання при сильній (deeper) частковій відповіді фактично може являти собою омертвілу пухлину або рубець, таким чином, що деякі з пацієнтів, віднесених до таких, що демонструють ЧВ, фактично можуть демонструвати ПВ. Крім того, багато пацієнтів, у яких спостерігається зменшення розміру пухлини у процесі лікування, демонструють подальше зменшення її розміру при продовженні лікування та можуть досягати ПВ. У деяких випадках у пацієнта, що одержує комбіновану терапію, може виникати мінімальна відповідь (МВ), що приблизно означає невелику величину зменшення розміру пухлини, яка становить більше 25% від загального об'єму пухлини, але менше 50%, які зробили б її відповідною ЧВ. У деяких випадках пацієнт, що одержує комбіновану терапію, може демонструвати стабілізацію захворювання (СЗ), яка означає, що пухлини залишаються приблизно того самого розміру, але може включати невелику величину росту (звичайно менше 20 або 25%) або невелику величину зменшення розміру (будь-яку величину, меншу, ніж у випадку ЧВ, якщо не виявлені мінімальні відповіді. Якщо вони виявлені, тоді СЗ визначають як зазначену величину, що звичайно складає менше 25%).

Бажані позитивні або бажані клінічні результати комбінованої терапії також можуть включати, наприклад, зниження (тобто уповільнення певною мірою та/або припинення) інфільтрації ракових клітин у периферичні органи; інгібування (тобто уповільнення певною мірою та/або припинення) метастазування пухлини; підвищення частоти відповіді (RR); збільшення тривалості відповіді; ослаблення певною мірою одного або більше симптомів, пов'язаних з раком; зменшення дози інших лікарських засобів, необхідних для лікування захворювання; уповільнення прогресування захворювання та/або продовження виживаності пацієнтів та/або поліпшення якості їх життя. Способи оцінки зазначених ефектів добре відомі та/або розкриті, наприклад, у джерелі cancerguide.org/endpoints.html та у настановах з RECIST, зазначених вище.

Усі публікації та заявки на патенти, зазначені у даному описі, повністю включені у даний опис за допомогою посилань, так, якби кожна окрема публікація або заявка на патент була спеціально та окремо зазначена як включена за допомогою посилання.

Незважаючи на те, що вищевикладений винахід був достатньо докладно описаний у якості ілюстрації та прикладу для ясності розуміння, у світлі задуму даного винаходу фахівцям у даній галузі техніки буде зовсім очевидно, що деякі зміни та модифікації можуть бути зроблені у ньому без відступу від сутності або обсягу прикладеної формули винаходу.

Приклади

Наступні приклади наведені тільки у якості ілюстрації, а не для обмеження. Фахівцям у даній галузі техніки буде неважко виявити ряд другорядних параметрів, які могли б бути змінені або модифіковані з одержанням по суті аналогічних результатів.

Приклад 1. Аналіз із застосуванням тирозинамінотрансферази (ТАТ) HERG2

Наступний протокол описує аналіз вимірювання індукції ТАТ дексаметазоном у клітинах HerG2 (клітинна лінія гепатоцелюлярної карциноми печінки людини; ECACC, Великобританія).

Клітини HepG2 культивували із застосуванням мінімального живильного середовища Ігла (MEME), збагаченого 10% (об./об.) фетальною бичачою сироваткою (ФБС); 2 мМ L-Глутаміном та 1% (об./об.) розчином замінних амінокислот (NEAA) при 37°C, 5%/95% (об./об.) CO₂/повітря. Потім клітини HepG2 підраховували та доводили до щільності 0,125×10⁶ клітин/мл у середовищі RPMI 1640 без фенолового червоного, 10% (об./об.) очищеної на активованому вугіллі ФБС, 2 мМ L-глутаміну, після чого висівали у кількості 25000 клітин/лунку у 200 мкл у 96-лункові стерильні планшети для мікротитрування тканинних культур та витримували при 37 °C, 5% CO₂ протягом 24 годин.

Потім середовище для вирощування видаляли та заміняли на середовище для аналізу {RPMI 1640 без фенолового червоного, 2 мМ L-Глутамін + 10 мкМ форсколін}. Потім випробовувані сполуки піддавали скринінгу відносно конкуренції (challenge) з 100 нМ дексаметазоном. Потім сполуки серійно напівлогарифмічно розводили у 100% (об./об.) диметилсульфоксиді (ДМСО) з 10 мМ вихідного розчину. Потім одержували 8-точкову криву напівлогарифмічного розведення з наступним розведенням 1:100 у середовищі для аналізу з одержанням 10-кратної кінцевої концентрації зразку сполуки для аналізу (10x final assay of the compound concentration), що дозволяло одержати кінцеву концентрацію зразку сполуки для аналізу (final assay of the compound concentration), яка варіювалася від 10 до 0,003 мкМ у 0,1% (об./об.) диметилсульфоксиді.

Випробовувані сполуки попередньо витримували із клітинами у планшетах для мікротитрування протягом 30 хвилин при 37 °C, 5/95 (об./об.) CO₂/повітря перед додаванням 100 нМ дексаметазону та після цього протягом 20 годин для забезпечення оптимальної індукції ТАТ.

Потім клітини HepG2 лізували із застосуванням 30 мкл буферу для лізису клітин, що містив суміш інгібіторів протеаз, протягом 15 хвилин при 4 °C. Потім могло бути додано 155 мкл суміші субстратів, що містила 5,4 мМ натрієву сіль тирозину, 10,8 мМ альфа-кетоглутарат та 0,06 мМ піридоксаль-5'-фосфат у 0,1 М калій-фосфатному буфері (рН 7,4). Після 2 годин витримання при 37 °C реакція могла бути припинена шляхом додавання 15 мкл 10 М водного розчину гідроксиду калію, та планшети витримували протягом ще 30 хвилин при 37°C. Продукт активності ТАТ міг бути вимірний за оптичною густиною при λ 340 нм.

Значення IC₅₀ могли бути обчислені шляхом побудови графіка залежності % інгібування (нормованого за стимуляцією ТАТ 100 нМ дексаметазоном) від концентрації сполуки та апроксимації даних щодо логістичного рівняння з 4 параметрами. Значення IC₅₀ могли бути перетворені у K_i (рівноважну константу дисоціації) із застосуванням рівняння Ченга-Пруссоффа, виходячи з того, що антагоністи були конкурентними інгібіторами стосовно дексаметазону.

Приклад 2. Зниження росту імплантованої пухлини раку шийки матки у мишей із застосуванням комбінованої терапії CORT125134 та паклітакселом

Суспензії людських клітин раку шийки матки HeLa підшкірно ін'єктували у правий бік самок мишей з ослабленим імунітетом (безтимусних мишей лінії BALB/c) у віці 5-6 тижнів у кількості п'яти мільйонів клітин на мишу. Пухлинам дозволяли рости доти, поки вони не досягали об'єму 100-200 мм³. Потім мишей розділяли на п'ять груп, по десять (10) на групу. Групі 1 вводили дози носія паклітакселу (стерильного сольового розчину) внутрішньовенно (в/в) кожні 4 доби та носія CORT125134 перорально (п/о) (10% ДМСО, 0,1% Tween 80 та 89,9% гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) (0,5%), 10 мг/кг) кожні 4 доби. Групі 2 вводили дозу паклітакселу (7,5 мг/кг) в/в кожні 4 доби. Групі 3 вводили дозу паклітакселу в/в кожні 4 доби та CORT125134 (30 мг/кг) п/о за добу до введення паклітакселу та у ту ж добу, коли вводили паклітаксел. Група 4 одержувала паклітаксел (15 мг/кг) в/в кожні 4 доби. Група 5 одержувала паклітаксел (15 мг/кг) в/в кожні 4 доби та CORT125134 (30 мг/кг) п/о за добу до та у добу в/в введення паклітакселу (15 мг/кг).

Найбільший (L) та найменший (S) діаметри пухлин вимірювали три рази на тиждень за допомогою електронного штангенциркуля, та об'єм пухлини обчислювали із застосуванням формули для еліптичної сфери (ellipsoid sphere): $S^2 \times L \times (0,5)$. Дані росту пухлини представлено на фігурі 1, на якій середній об'єм пухлини для кожної групи мишей нанесений на графік залежно від числа доби росту пухлини з моменту початку лікування. У таблиці 1 наведені загальні результати. Усі засоби лікування забезпечують перевагу у порівнянні з одним тільки носієм. Комбінація паклітакселу та CORT125134 є більш ефективною, ніж тільки паклітаксел для обох доз паклітакселу.

Таблиця 1

Порівняння	P
Група 1 у порівнянні з групою 2	0,0281
Група 1 у порівнянні з групою 4	0,0006
Група 2 у порівнянні з групою 3	0,008
Група 4 у порівнянні з групою 5	<0,0001
Група 3 у порівнянні з групою 5	0,0009

Приклад 2. Обробка експлантатів тричі негативного раку молочної залози за допомогою CORT125134 у комбінації з паклітакселем

5 Клітини MDA-MB-231 (10 мільйонів клітин на мишу) ортотопічно ін'єктували у жирову подушку (fat pad) правої молочної залози у групах самок безтимусних мишей лінії Balb/c. Коли об'єм пухлин досягав 100-200 мм³, мишей випадковим чином розподіляли по групах з 10 особин, та починали лікування. Мишей лікували у такий спосіб: група 1 одержувала носій щодоби, група 2 одержувала 5 мг/кг паклітакселу в/в кожні 4 доби, група 3 одержувала 5 мг/кг паклітакселу в/в кожні 4 доби та 30 мг/кг CORT125134 п/о щодоби. Об'єми пухлин вимірювали 3 рази на тиждень за 2 розмірами із застосуванням штангенциркуля, та об'єм, виражений у мм³, обчислювали із застосуванням формули $V=0,5a \times b^2$, де a та b являють собою довгий та короткий діаметри пухлини, відповідно. Введення доз продовжували протягом 28 діб, але будь-яку мишу у поганому стані або з пухлиною, що перевищувала 3000 мм³, виводили з дослідження. Для порівняння між двома групами застосовували критерій Стьюдента для незалежних вибірок; для порівняння між трьома або більше групами виконували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) з наступними процедурами множинного порівняння. р-значення <0,05 вважалося статистично значимим. Ефект CORT125134 у комбінації з паклітакселем на моделі ксенотрансплантату тричі негативного раку молочної залози (TNBC) у мишей представлено на фігурі 2. Дані являють собою середнє значення + SEM. Введення паклітакселу у дозі 5 мг/кг у зазначеній моделі було неефективним, р-значення було незначущим (NS) у порівнянні з мишами, яким вводили носій. Комбінація паклітакселу та CORT125134 забезпечувала значне інгібування росту пухлини у порівнянні з мишами, яким вводили носій (р<0,05), або у порівнянні із застосуванням одного тільки паклітакселу (р<0,05).

25 Приклад 3. Обробка експлантатів раку яєчників за допомогою CORT125134 у комбінації з гемцитабіном/карбоплатином

Ефект CORT125134 у комбінації з гемцитабіном/карбоплатином на моделі ксенотрансплантату раку яєчників у мишей представлено на фігурі 3, де наведені результати для груп з 10 мишей на групу. CORT125134 вводили внутрішньочеревинно (в/ч) на 43, 44, 50 та 51 добу, та гемцитабін/карбоплатин вводили в/ч на 44 та 51 добу. Дані являють собою середні значення. Клітини SK-OV-3 (5 мільйонів клітин на мишу) ін'єктували у правий бік самок безтимусних мишей лінії Balb/c. Коли об'єм пухлин досягав 200 мм³, мишей випадковим чином розподіляли по групах з 10 особин, та починали лікування. Мишей лікували у такий спосіб: група 1 одержувала носій на 1, 2, 8 та 9 добу введення доз, група 2 одержувала гемцитабін (80 мг/кг в/ч) та карбоплатин (15 мг/кг в/ч) на 2 та 9 добу введення доз, та група 3 одержувала гемцитабін/карбоплатин у тому ж режимі, що і група 2, + CORT125134 (20 мг/кг в/ч) на 1, 2, 8 та 9 добу введення доз. Об'єми пухлин вимірювали 3 рази на тиждень, та об'єми пухлин обчислювали, як докладно описано вище. Будь-яку мишу у поганому стані або з пухлиною, що перевищувала 2000 мм³, виводили з дослідження. Результати аналізували, як зазначено у прикладі 2 вище. Введення гемцитабіну/карбоплатину у зазначених дозах у моделі SK-OV-3 було неефективним (р=NS у порівнянні з мишами, яким вводили носій). Комбінація гемцитабіну/карбоплатину з CORT125134 забезпечувала значне інгібування росту пухлини у порівнянні з носієм (р<0,001) та у порівнянні з карбоплатином/гемцитабіном (р<0,01).

45 Приклад 4. Обробка експлантатів раку передміхурової залози за допомогою CORT125134 у кастрованих мишей

Ефект CORT125134 у комбінації з кастрацією на моделі ксенотрансплантату кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (CRPC) у мишей представлено на фігурі 4. Клітини 22Rv1 (10 мільйонів клітин на мишу) ін'єктували у правий бік самців безтимусних мишей лінії Balb/c. Коли об'єм пухлин досягав 100-200 мм³, мишей випадковим чином розподіляли по групах з 10 особин, а потім мишей у 2-х групах з 3-х кастрували. Лікування починали на наступну добу після кастрації та проводили у такий спосіб: група 1 (не кастрована) одержувала носій, група 2 (кастрована) одержувала носій, та група 3 (кастрована) одержувала 30 мг/кг CORT125134

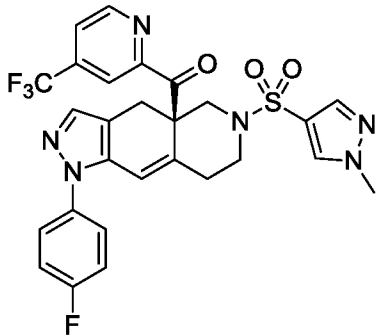
перорально (п/о) щодоби протягом 21 доби. Об'єми пухлин вимірювали 3 рази на тиждень, як описано раніше. Будь-яку мишу у поганому стані або з пухлиною, що перевищувала 3000 мм³, виводили з дослідження. Результати аналізували, як зазначено у прикладі 2 вище. Дані являють собою середнє значення + SEM. Миші, які були кастровані, демонстрували зниження росту пухлини у порівнянні з мишами, які не були кастровані (p<0,0001). Введення CORT125134 кастрованим мишам також інгібувало ріст пухлини у порівнянні з мишами, які не були кастровані (p<0,0001). Комбінація кастрації та CORT125134 була більш ефективною, ніж одна тільки кастрація (p<0,05).

Приклад 5. Лікування пацієнта з раком шийки матки із застосуванням СМГР та хіміотерапевтичного агенту

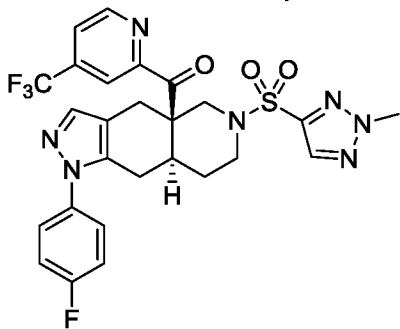
Пацієнтка 68 років скаржилася на біль у верхній частині живота. Вона мала втрату апетиту, нудоту та напади блювоти, а також значну втрату маси. Сканування за допомогою КТ показало, що існувала підозра на пухлину у шийці матки. За допомогою гістологічного аналізу було підтверджено, що передбачувана пухлина являла собою ракову пухлину. Пацієнтку лікували із застосуванням CORT125134 у дозі 200 мг один раз на добу протягом восьми тижнів у комбінації із внутрішньовенною інфузією наб-паклітакселу у дозі 80 мг на квадратний метр площі поверхні тіла у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин на 1, 8 та 15 добу кожного 28-добового циклу. Пухлинне навантаження контролювали із застосуванням посиленої МРТ перед, у процесі та після лікування. Візуалізація свідчила про те, що розмір пухлини зменшувався, та зазначене зменшення склало більше 50% наприкінці періоду лікування.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування суб'єкта, що має ракову пухлину шийки матки, який включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості хіміотерапевтичного агента та ефективної кількості нестероїдного селективного модулятора глюкокортикоїдного рецептора (СМГР), вибраного з конденсованої сполуки азадекалінгетероарилкетону, що має формулу:



та конденсованої сполуки октагідроазадекаліну, що має формулу:



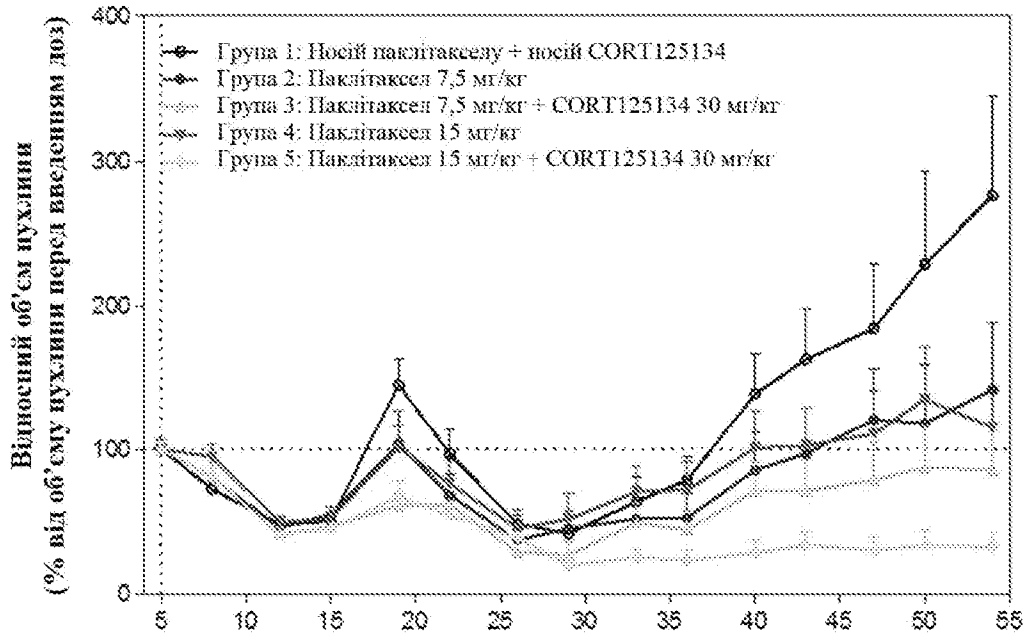
2. Спосіб за п. 1, у якому лікування знижує пухлинне навантаження ракової пухлини шийки матки.

3. Спосіб за п. 1, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент вибраний з групи, яка складається з таксанів, алкілюючих агентів, інгібіторів топоізомерази, агентів, які викликають стрес ендоплазматичного ретикулума, антиметаболітів, інгібіторів мітозу та їх комбінацій.

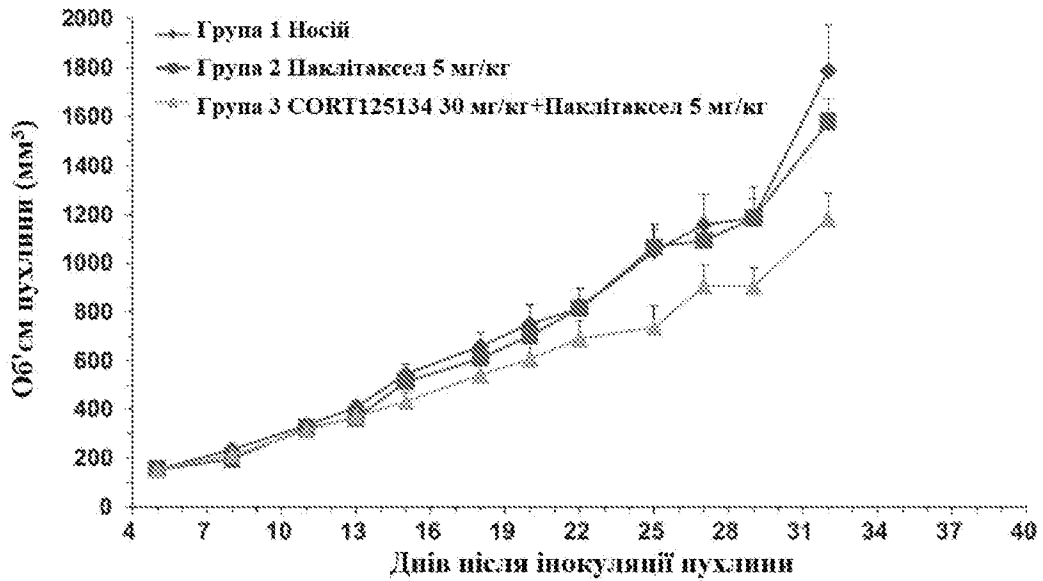
4. Спосіб за п. 3, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою таксан.

5. Спосіб за п. 3, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент вибраний з групи, яка складається з наб-паклітакселу, 5-фторурацилу (5-FU), гемцитабіну, цисплатину та капецитабіну.

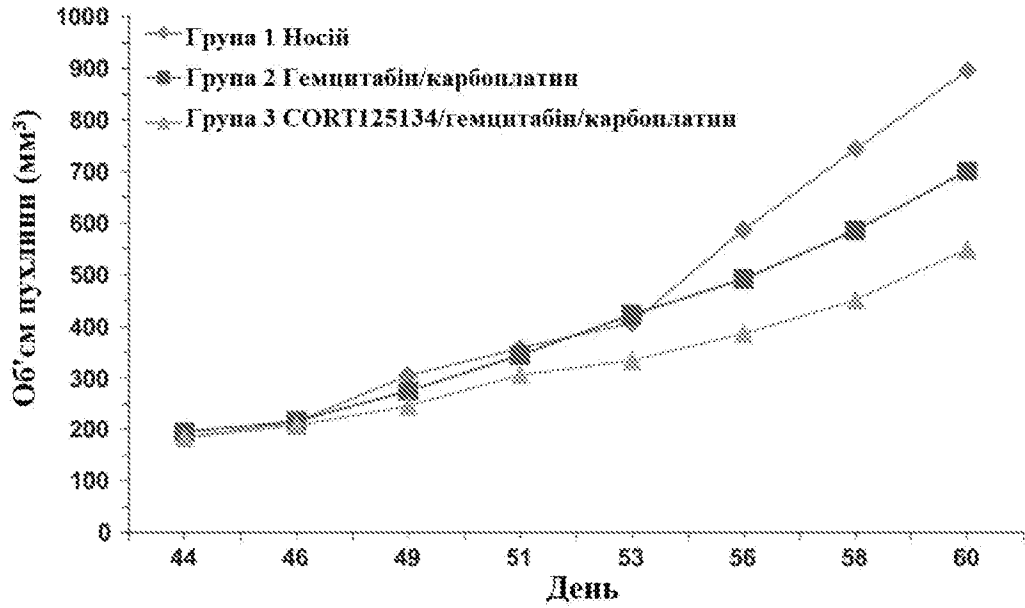
6. Спосіб за п. 1, у якому зазначені хімотерапевтичний агент та СМГР вводять одночасно або послідовно у будь-якому порядку протягом усього лікування або різних його періодів.



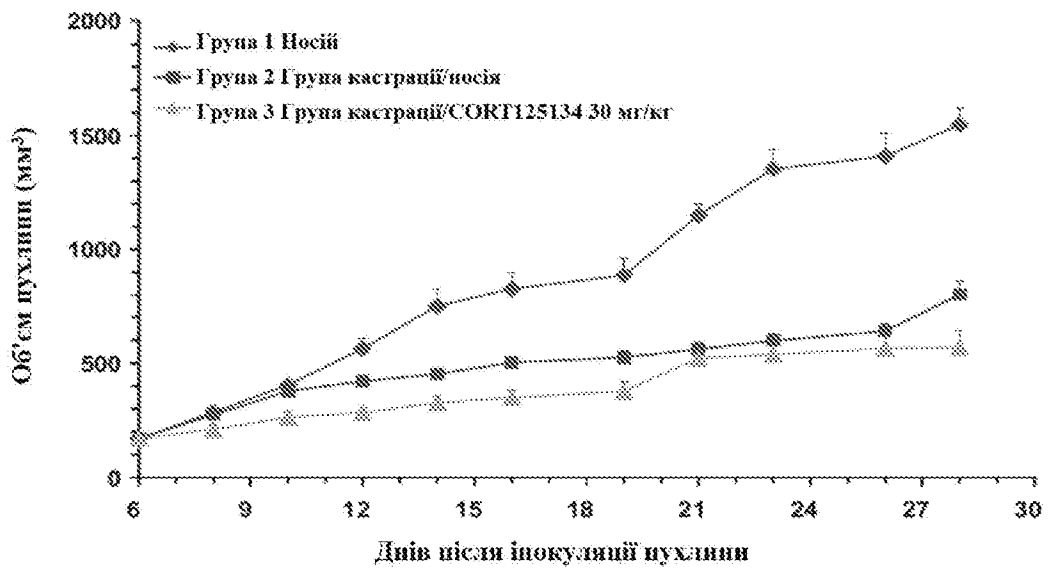
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4