



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012135396/15, 08.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.03.2010 US 61/311,736

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2014 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.10.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/027606 (08.03.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/112623 (15.09.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

СПЕКТРУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

НАВРОЦКИ Стефан Т. (US),
КЭРЬЮ Дженнифер С. (US),
РЕДДИ Гуру (US)(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРА АУТОФАГИИ НА ОСНОВЕ ТИОКСАНТОНА**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака, включающий:

а) введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора аутофагии на основе тиоксантона; и

б) введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, эффективного количества вызывающего аутофагию соединения для лечения рака;

при этом введение как ингибитора аутофагии на основе тиоксантона, так и вызывающего аутофагию соединения для лечения рака уменьшает симптом, связанный с раком, с обеспечением тем самым лечения рака.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона представляет собой 1-((2-(диэтиламино)этил)амино)-4-метилтиоксантен-9-он, 1-(2-диэтиламиноэтиламино)-4-(гидроксиметил)-9-тиоксантенон, N-[[1-[[2-(диэтиламино)этил]амино]-9-оксо-9H-тиаксантен-4-ил]метил]метансульфонамид, их индазольные аналоги или их соли.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что вызывающее аутофагию соединение для лечения рака представляет собой триоксид мышьяка, этопозид, рапамицин, ингибитор гистондеацетилазы, ингибиторы тирозинкиназы, тамоксифен, темозоломид, иматиниб или бортезомиб.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что ингибитор гистондеацетилазы представляет собой ингибитор гистондеацетилазы гидроксаматного типа или ингибитор

гистондеацетилазы бензамидного типа.

5. Способ по п.3, отличающийся тем, что ингибитор гистондеацетилазы представляет собой (2E,4E,6R)-7-(4-диметиламинофенил)-N-гидрокси-4,6-диметил-7-оксогепта-2,4-диенамид, N-гидрокси-N'-фенилоктандиамид, 4-диметиламино-N-(6-гидроксикарбамоилгексил)-бензамид, N-гидрокси-3-[(E)-3-(гидроксиамино)-3-оксопроп-1-енил]бензамид, (2E)-3-[3-(анилиносulьфонил)фенил]-N-гидроксиакриламид, ((E)-N-гидрокси-3-[4-[[2-гидроксиэтил-2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил)проп-2-енамид, (E)-N-гидрокси-3-[4-[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]метил]фенил]проп-2-енамид, N-(2-аминофенил)-N'-фенилоктандиамид, 4-(2-аминофенилкарбамоил)бензилкарбамат, 4-ацетамидо-N-(2-аминофенил)бензамид, N-(2-аминофенил)-4-[[4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил]амино]метил]бензамид, 3-(диметиламинометил)-N-[2-[4-(гидроксикарбамоил)фенокси]этил]-1-бензофуран-2-карбоксамид или {6-[(диэтиламино)метил]-2-нафтил}метил{4-[(гидроксиамино)карбонил]фенил}карбамат или их соли.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят одновременно.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят последовательно.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят с промежутком примерно в три часа относительно друг друга.

9. Способ по п.6, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят с промежутком в примерно два часа относительно друг друга.

10. Способ по п.6, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят с промежутком примерно в один час относительно друг друга.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой рак легких, рак мозга, рак центральной нервной системы, рак молочной железы, рак толстой кишки, лейкемию, миелому, рак простаты или яичника.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких.

13. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество ингибитора аутофагии на основе тиоксантона и терапевтически эффективное количество вызывающего аутофагию соединения для лечения рака вводят в однократной суточной дозе или разделяют на более чем одну суточную дозу.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанная более чем одна суточная доза представляет собой две суточные дозы.

15. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят перорально.

16. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят парентерально.

17. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят в форме капсулы или таблетки.

18. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитор аутофагии на основе тиоксантона и вызывающее аутофагию соединение для лечения рака вводят на протяжении одного или более циклов.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанный один цикл включает 7-разовое введение каждые 4 дня.

20. Способ по п.1, дополнительно включающий применение радиационной терапии.

21. Способ по п.1, отличающийся тем, что уменьшение симптома, связанного с раком, при применении ингибитора аутофагии на основе тиоксантона, происходит независимо от функционального состояния активности р53.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) терапевтически эффективное количество ингибитора аутофагии на основе тиоксантона;

б) терапевтически эффективное количество вызывающего аутофагию соединения для лечения рака; и

с) фармацевтически приемлемый носитель.

23. Фармацевтический набор, содержащий:

а) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество ингибитора аутофагии на основе тиоксантона и фармацевтически приемлемый носитель, и

б) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество вызывающего аутофагию соединения для лечения рака и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество ингибитора аутофагии на основе тиоксантона.

25. Способ лечения рака, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора аутофагии на основе тиоксантона, при этом введение как ингибитора аутофагии на основе тиоксантона, так и вызывающего аутофагию соединения для лечения рака уменьшает симптом, связанный с раком, с обеспечением тем самым лечения рака.