

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017115885, 16.10.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.10.2014 US 62/066,686;
13.05.2015 US 62/161,090;
26.05.2015 US 14/721,011;
24.06.2015 US 62/184,051

(43) Дата публикации заявки: 23.11.2018 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 22.05.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/055968 (16.10.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/064676 (28.04.2016)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
ИОНС ФАРМАСЬЮТИКАЛ С.А.Р.Л. (LU)(72) Автор(ы):
ЗЕЙД Джин Х. (US),
БУРГОЙН Томас У. (US)

A

5885

1171

20172011

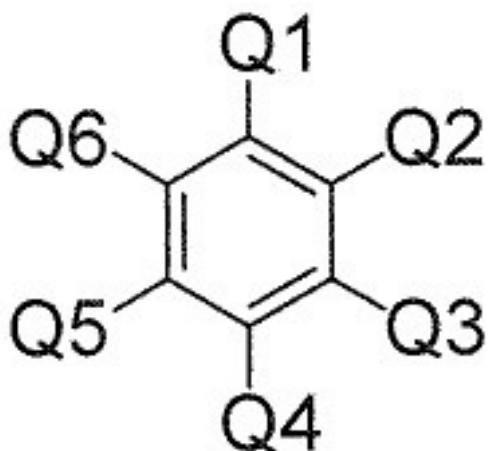
RU

R U 2 0 1 7 1 1 5 8 8 5 A

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЮДЕЙ

(57) Формула изобретения

1. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного куркуминового компонента, по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где упомянутые компоненты композиции являются различными, причем указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент выбран из группы, состоящей из соединений формулы:



где Q1 представляет собой альдегид, спирт, амино, карбонил, карбоксилат, C1-C6 алкилгидрокси, сложноэфирную группу, имидазол или семикарабазон; группы Q2-Q6 независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, бората, нитро, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкила или алкенила.

2. Композиция по п.1, где по меньшей мере одна из групп Q1-Q6 является метоксигруппой.

3. Композиция по п.2, где по меньшей мере одна из групп Q2-Q6 является алкоксигруппой, а другая является гидроксильной группой.

4. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного куркуминового компонента, по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными, и указанная композиция демонстрирует терапевтическую синергию.

5. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного куркуминового компонента, по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными, и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствует в количестве, превышающем количества по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного куркуминового компонента.

6. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного куркуминового компонента, по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными, и отношение указанного по меньшей мере одного куркуминового компонента, указанного по меньшей мере одного гарминового компонента и указанного по меньшей мере одного изованилинового компонента находится в диапазоне 0,1-5:0,1-25.

7. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного куркуминового компонента, по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными, и указанный куркуминовый компонент включает две замещенные или незамещенные арильные группы, соединенные линкером.

8. Композиция по п.7, где указанный линкер включает 3-7 скелетных атомов углерода.

9. Композиция по любому из пп.1-8, где указанная композиция состоит главным образом из указанных куркуминового, гарминового и изованилинового компонентов.

10. Композиция по любому из пп.1-8, где указанный по меньшей мере один куркуминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта (ов), содержащего указанный по меньшей мере один куркуминовый компонент, который

подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один куркуминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте в количестве не менее примерно 25 масс.%, указанный по меньшей мере один гарминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один гарминовый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один гарминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте в количестве не менее примерно 25 масс.%, и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте в количестве не менее примерно 25 масс.%.

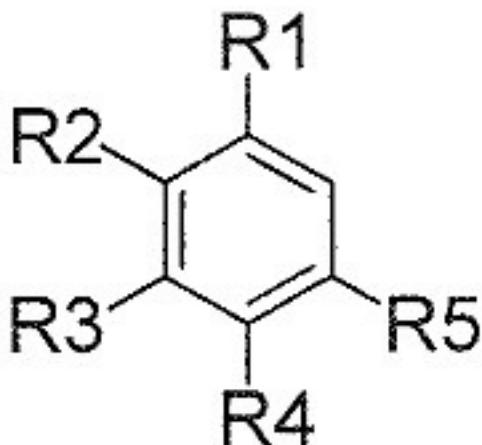
11. Композиция по п.10, где каждый из указанных по меньшей мере одного куркуминового компонента, по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента имеет чистоту не менее примерно 50%.

12. Композиция по любому из пп.1-6, где указанный по меньшей мере один куркуминовый компонент выбран из группы, состоящей из соединений формул

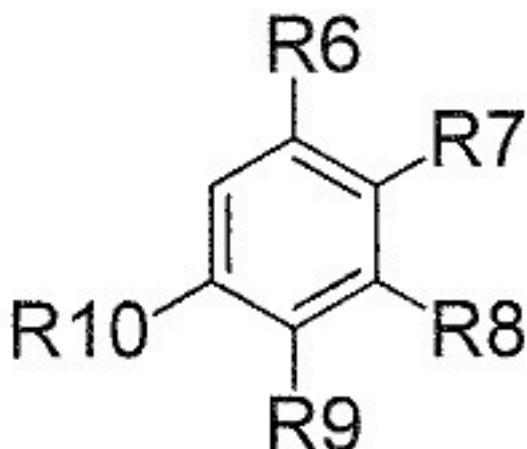
Ar1-L-Ar2 , или

Ar1-L-R11 ,

где Ar1 является арильной группой формулы



и Ar2 представляет собой арильную группу формулы



где один или несколько атомов углерода арильных циклов Ar1 или Ar2 могут быть независимо замещены гетероатомом, выбранным из N, S, В или O, и R1-R10 независимо

выбраны из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, бората, C1-C4 бороната, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида и глюкуронида;

заместитель R11 выбран из группы, состоящей из H, C1-C6 алкильных групп; сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, амино или бората; и

L представляет собой линкер, включающий 3-7 скелетных атомов углерода, которые образуют цепь, соединяющую группы Ar1, Ar2 и R11, смотря по обстоятельствам, где L включает по меньшей мере один фрагмент из числа карбонильной или гидроксильной группы.

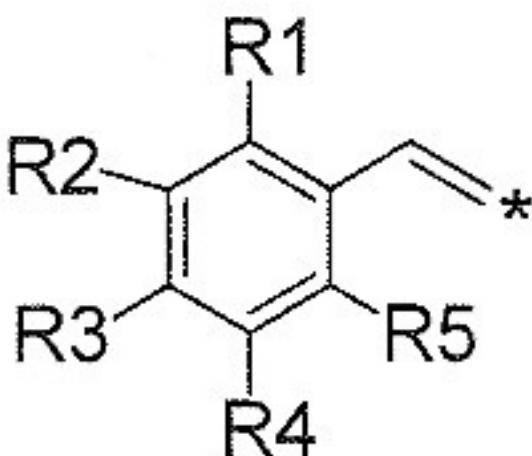
13. Композиция по п.12, где:

Ar1 и Ar2 являются фенильными группами;

R1-R10 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, C1-C4 алкила, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино, C2-C6 алкениламино, C1-C6 ацетокси, C1-C4 карбоксила, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида или бората, где по меньшей мере один фрагмент из числа R1-R5 и R6-R10 является гидроксилом; и

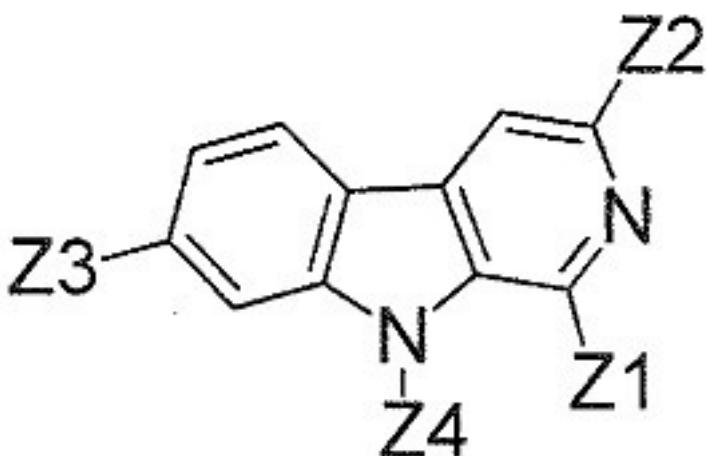
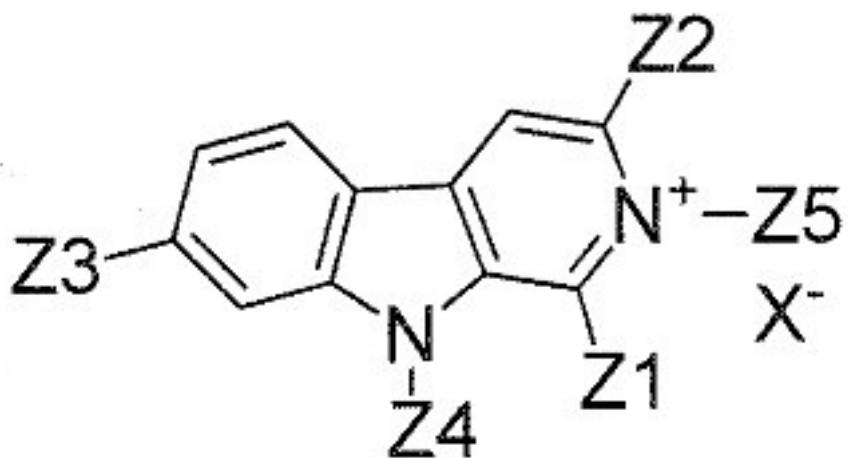
L включает по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь.

14. Композиция по любому из пп.1-8, где указанный по меньшей мере один куркуминовый компонент имеет формулу



где каждый из заместителей R1-R5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, бората и глюкуронида, и * означает остальную часть молекулы куркуминового компонента.

15. Композиция по любому из пп.1-8, где указанный гарминовый компонент выбран из группы, состоящей из соединений формул:



где:

Z1 представляет собой водород; C1-C6 алкил или галогеналкил, C2-C6 алкенил или галогеналкенил; арильную группу или арилалкильную группу, где арильная группа необязательно замещена по любому положению галогеном, нитро, гидроксилом, C1-C3 алcoxси, амино, сульфонатом, сульфоксидом, тио, сложноэфирной группой, карбоксилатом, амидо, боратом или C1-C4 боронатом, и где алкильная группа выбрана из C1-C4 алкила; или гетероциклическую группу;

Z2 представляет собой водород; C1-C6 карбоксил, сложноэфирную группу, карбоксилат, ациламино, ацилгалогенид, сульфонат, сульфоксид, тио, амидо или алcoxикарбонильную группу; арилоксикарбонильную группу; алкильную группу, необязательно замещенную гидроксилом или алcoxикарбонилом; карбамат; ацилгидразин; или гетероциклическую оксикарбонильную группу, где гетероциклический фрагмент содержит 3-7 атомов и гетероатом азота, кислорода, бора или серы;

Z3 представляет собой водород; C1-C6 алкил или галогеналкил; сульфонат, сульфоксид, тио, карбоксилат, амидо, C2-C6 алкенил; гидроксил; C1-C6 алcoxигруппу; группу C1-C6 сложного эфира карбоновой кислоты; арилалкоксигруппу, алcoxифрагмент которой содержит 1-6 атомов углерода; или гетероциклическую группу, содержащую 3-7 атомов и гетероатом азота, кислорода, бора или серы;

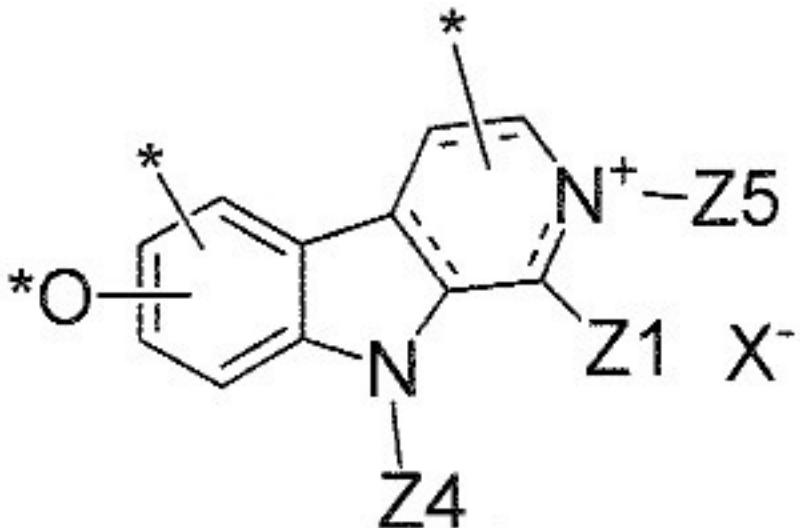
Z4 представляет собой водород; C1-C6 алкил, галогеналкил; C2-C6 алкенильную группу; гидроксиалкильную группу, алкильный фрагмент которой содержит 1-6 атомов углерода; арилалкильную группу, где арильная группа необязательно замещена по любому положению галогеном, нитро, гидроксилом, C1-C3 алcoxси, боратом, C1-C4 боронатом, сульфонатом, сульфоксидом, тио, сложноэфирной группой, карбоксилатом, амидо или амино и где алкильная группа выбрана из C1-C4 алкильных групп; арилалканон; или гетероциклическую группу, содержащую 3-7 атомов и гетероатом

азота, кислорода, бора или серы;

Z5 представляет собой водород; C1-C6 алкильную группу; арильную группу, замещенную по любому положению одной или несколькими группами (1)-(2), где (1) представляет собой C1-C4 алкильную группу, и (2) представляет собой C1-C6 карбонил, гидроксикарбонил, сложноэфирную группу, сульфонат, сульфоксид, тио, сложноэфирную группу, карбоксилат, амиdo или аминогруппу; арилалкил, где алкильная группа представляет собой C1-C6 алкил; 1-5-замещенный арилалкил; арилгидрокарбиль; арилкарбоксил; арилзамещенную сложноэфирную группу; ариламино группу; или гетероциклическую группу, содержащую 3-7 атомов и гетероатом азота, кислорода, бора или серы;

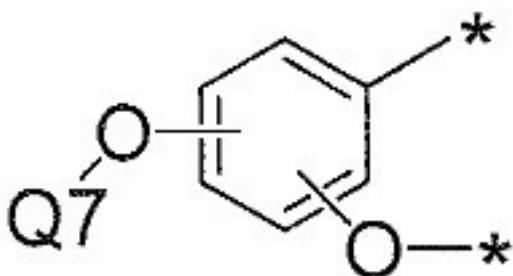
X представляет собой галоген; анион сульфоновой кислоты; анион серной кислоты; анион азотной кислоты или анион карбоновой кислоты.

16. Композиция по п.15, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент выбран из группы, состоящей из соединений формулы:



где три символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены остальные фрагменты молекул гарминовых компонентов; Z1 и Z4 независимо представляют собой H или C1-C6 алкильную группу; и заместители в каждом из оставшихся положений двух шестичленных циклов независимо выбраны из группы, состоящей из Z1.

17. Композиция по любому из пп.4-8, где указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент имеет формулу:

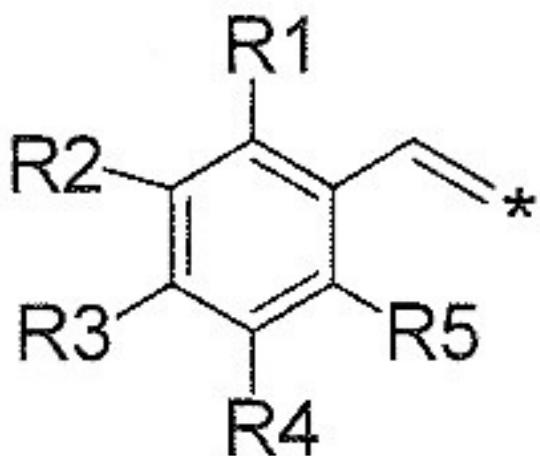


где два символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены соответствующие остальные части молекул изованилиновых компонентов, а заместители в остальных положениях фенильного цикла независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амиdo, бората, C1-C4 бороната, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила,

R U 2 0 1 7 1 1 5 8 8 5 A

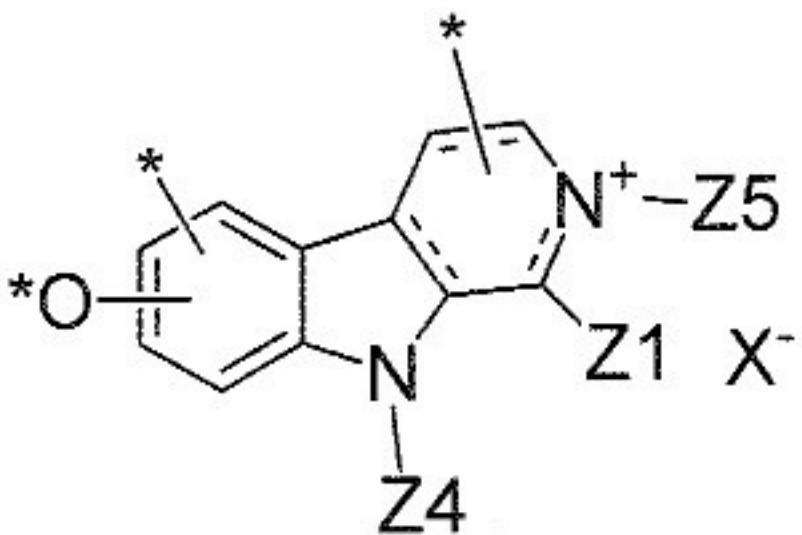
C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алcoxи, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида и глюкуронида, и Q7 представляет собой H или C1-C6 алкильную группу.

18. Композиция по любому из пп.4-8, где
указанный по меньшей мере один куркуминовый компонент отображается формулой



где каждый из заместителей R1-R5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алcoxи, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида или бората и глюкуронида, и * означает остальную часть молекулы куркуминового компонента;

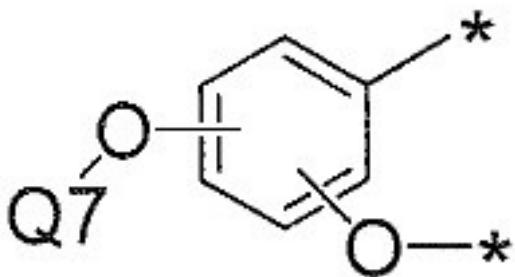
указанный по меньшей мере один гарминовый компонент отображается формулой:



где три символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены остальные фрагменты молекул гарминовых компонентов; Z1 и Z4 независимо представляют собой H или C1-C6 алкильную группу; заместители в каждом из оставшихся положений двух шестичленных циклов независимо выбраны из группы, состоящей из Z1, и X- означает галоген, анион сульфоновой кислоты, анион азотной кислоты или анион карбоновой кислоты; и

указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент имеет формулу:

R U 2 0 1 7 1 1 5 8 8 5 A



где два символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены соответствующие остальные части молекул изованилиновых компонентов, заместители в остальных положениях фенильного цикла независимо выбраны из группы, состоящей из Н, гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амido, бората, С1-С4 бороната, С1-С8 алкила, С2-С8 алкенила, С1-С6 галогеналкила, С1-С6 алкокси, С1-С6 амино, С2-С8 карбоксила, С2-С8 сложноэфирной группы, С1-С4 альдегида и глюкуронида, и Q7 представляет собой Н или С1-С6 алкильную группу.

19. Композиция по любому из пп.1-8, где изованилиновый компонент(ы) присутствует (ют) в количестве примерно 25-85 масс.%, гарминовый компонент(ы) присутствует(ют) в количестве примерно 7-50 масс.% и куркуминовый компонент(ы) присутствует(ют) в количестве примерно 5-40 масс.% от суммарной массы всех трех компонентов, принятой за 100% массы.

20. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного куркуминового компонента, по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный куркуминовый компонент выбран из группы, состоящей из куркумина, бисдеметокси куркумина, (1E,4E)-1,5-бис(3,5-диметоксифенил)-1,4-пентадиен-3-она, кардамонина, 2-гидрокси-3,4,4,5-тетраметоксихалкона, 2,2-дигидрокси-4,6-диметоксихалкона и (1E,4E)-1,5-бис(2-гидроксифенил)-1,4-пентадиен-3-она, указанный изованилиновый компонент выбран из группы, состоящей из изованилина, ванилина, ортованилина, изованилинового спирта, изованилиновой кислоты, 5-бромванилина, 2-бром-3-гидрокси-4-метокси бензальдегида и 2-йод-3-гидрокси-4-метокси бензальдегида, и указанный гарминовый компонент выбран из группы, состоящей из гармина, гармалина, гармана, гармалола, гармола и 1,2,3,4-тетрагидрогарман-3-карбоновой кислоты.

21. Композиция по п.20, где указанный куркуминовый компонент представляет собой куркумин, указанный гарминовый компонент представляет собой гармин, и указанный изованилиновый компонент представляет собой изованилин.

22. Композиция по любому из пп.1-21, где указанная композиция является противораковой композицией, подходящей для введения раковому пациенту.

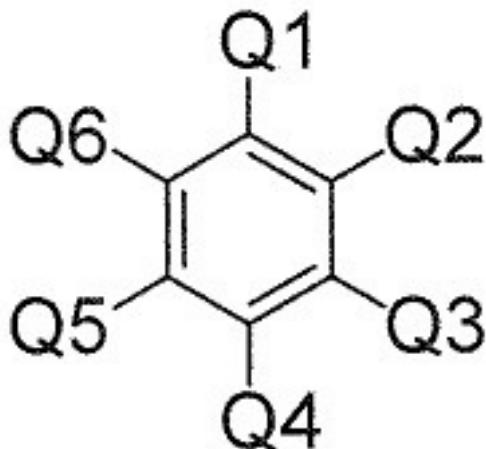
23. Применение композиции по любому из пп.1-21 для лечения пациента, страдающего раком.

24. Композиция для применения в лечении рака, где указанная композиция соответствует любому из пп. 1-21.

25. Применение композиции для производства лекарственного средства для применения в противораковой терапии, где указанная композиция соответствует любому из пп.1-21.

26. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный по меньшей

мере один изованилиновый компонент выбран из группы, состоящей из соединений формулы:



где Q1 представляет собой группу альдегида, спирта, амина, карбонил, карбоксилат, C1-C6 алкилгидрокси, сложноэфирную, имидазол или семикарбазон; группы Q2-Q6 независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, бората, нитро, C1-C6 алкоокси, C1-C6 алкила или алкенила.

27. Композиция по п.26, где по меньшей мере один из заместителей Q1-Q6 является метоксигруппой.

28. Композиция по п.27, где по меньшей мере одна из групп Q2-Q6 является алcoxигруппой, а другая является гидроксильной группой.

29. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного гарминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один гарминовый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один гарминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, где указанная композиция демонстрирует терапевтическую синергию.

30. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного гарминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один гарминовый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один гарминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, где массовое отношение указанного по меньшей мере одного

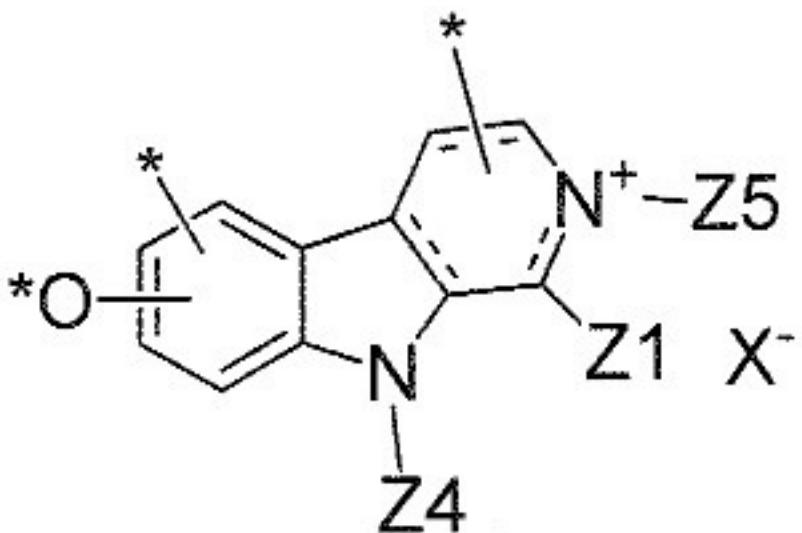
изованилинового компонента к указанному по меньшей мере одному гарминовому компоненту находится в диапазоне примерно от 0,5:1 до 15:1.

31. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного гарминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта (ов), содержащего указанный по меньшей мере один гарминовый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один гарминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, где по меньшей мере один изованилиновый компонент является изованилином или ванилином, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент является гармином.

32. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного гарминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта (ов), содержащего указанный по меньшей мере один гарминовый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один гарминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, где массовое количество указанного по меньшей мере одного изованилинового компонента находится в пределах примерно от 25 до 95 масс.%, и массовое количество указанного по меньшей мере одного гарминового компонента находится в пределах примерно от 5 до 25 масс.% от общей массы двух указанных компонентов в композиции, принятой за 100% массы.

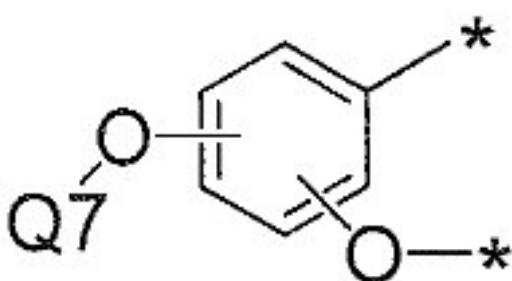
33. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного гарминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем:

указанный по меньшей мере один гарминовый компонент отображается формулой:



где три символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены остальные фрагменты молекул гарминовых компонентов; Z1 и Z4 независимо представляют собой H или C1-C6 алкильную группу; и заместители в каждом из оставшихся положений фенильных циклов независимо выбраны из группы, состоящей из Z1 , и X^- означает галоген, анион сульфоновой кислоты, анион азотной кислоты или анион карбоновой кислоты; и

указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент имеет формулу:



где два символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены соответствующие остальные части молекул изованилиновых компонентов, заместители в остальных положениях фенильного цикла независимо выбраны из группы, состоящей из H , гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амидо, бората, C1-C4 бороната, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида и глюкуронида, и Q7 представляет собой H или C1-C6 алкильную группу,

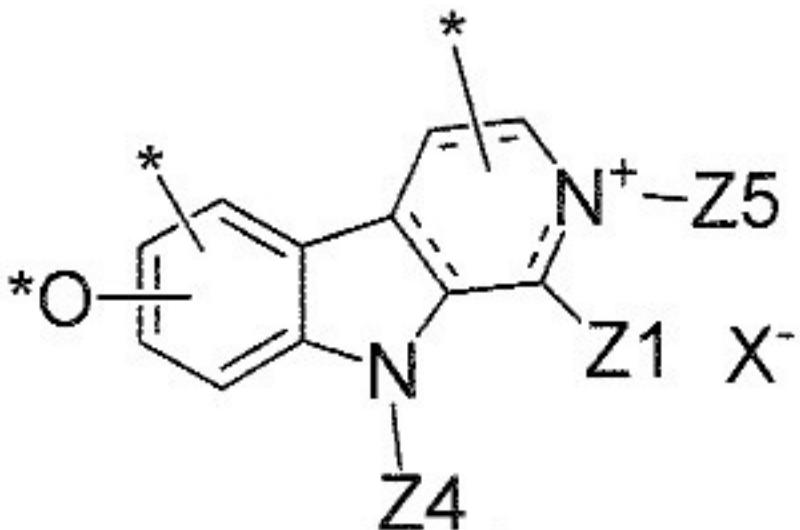
причем указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один гарминовый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один гарминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ах) в количестве не менее примерно 25 масс.%,

где массовое количество указанного по меньшей мере одного изованилинового

компонента находится в пределах примерно от 25 до 95 масс.%, и массовое количество указанного по меньшей мере одного гарминового компонента находится в пределах примерно от 5 до 25 масс.%, от общей массы двух указанных компонентов в композиции, принятой за 100% массы.

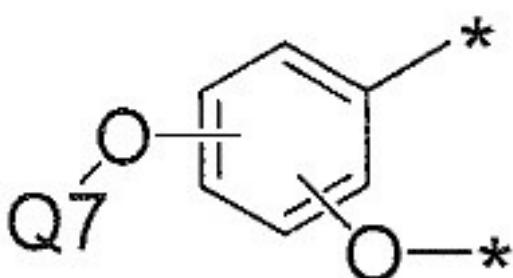
34. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного гарминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем:

указанный по меньшей мере один гарминовый компонент отображается формулой:



где три символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены остальные фрагменты молекул гарминовых компонентов; Z1 и Z4 независимо представляют собой H или C1-C6 алкильную группу; и заместители в каждом из оставшихся положений фенильных циклов независимо выбраны из группы, состоящей из Z1, и X⁻ означает галоген, анион сульфоновой кислоты, анион азотной кислоты или анион карбоновой кислоты; и

указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент имеет формулу:



где два символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены соответствующие остальные части молекул изованилиновых компонентов, заместители в остальных положениях фенильного цикла независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амидо, бората, C1-C4 бороната, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида и глюкуронида, и Q7 представляет собой H или C1-C6 алкильную группу,

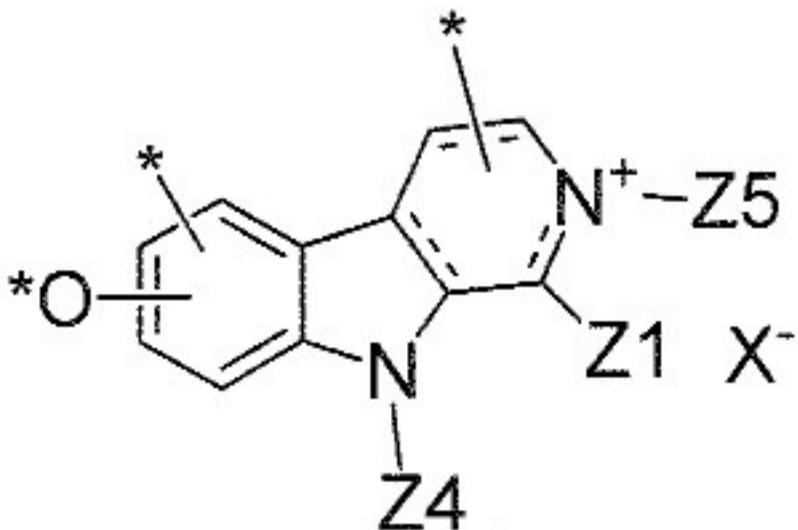
причем указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент, который подвергся такой обработке,

чтобы по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ax) в количестве не менее примерно 25 масс.%, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один гарминовый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один гарминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ax) в количестве не менее примерно 25 масс.%;

где массовое отношение указанного по меньшей мере одного изованилинового компонента к указанному по меньшей мере одному гарминовому компоненту находится в диапазоне примерно от 0,5:1 до 15:1.

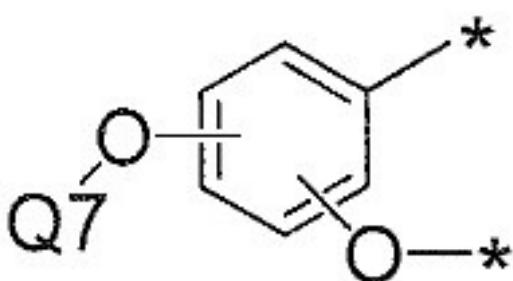
35. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного гарминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем:

указанный по меньшей мере один гарминовый компонент отображается формулой:



где три символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены остальные фрагменты молекул гарминовых компонентов; Z1 и Z4 независимо представляют собой Н или С1-С6 алкильную группу; и заместители в каждом из оставшихся положений фенильных циклов независимо выбраны из группы, состоящей из Z1, и X⁻ означает галоген, анион сульфоновой кислоты, анион азотной кислоты или анион карбоновой кислоты; и

указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент имеет формулу:



где два символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены соответствующие остальные части молекул изованилиновых компонентов, заместители в остальных положениях фенильного цикла независимо выбраны из группы, состоящей из Н, гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, бората, С1-С4 бороната, С1-С8 алкила, С2-С8 алкенила,

C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алcoxи, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида и глюкуронида, и Q7 представляет собой H или C1-C6 алкильную группу,

причем указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ax) в количестве не менее примерно 25 масс.%, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент получен синтетически или выделен из природного продукта(ов), содержащего указанный по меньшей мере один гарминовый компонент, который подвергся такой обработке, чтобы по меньшей мере один гарминовый компонент присутствовал в упомянутом обработанном природном продукте(ax) в количестве не менее примерно 25 масс.%;

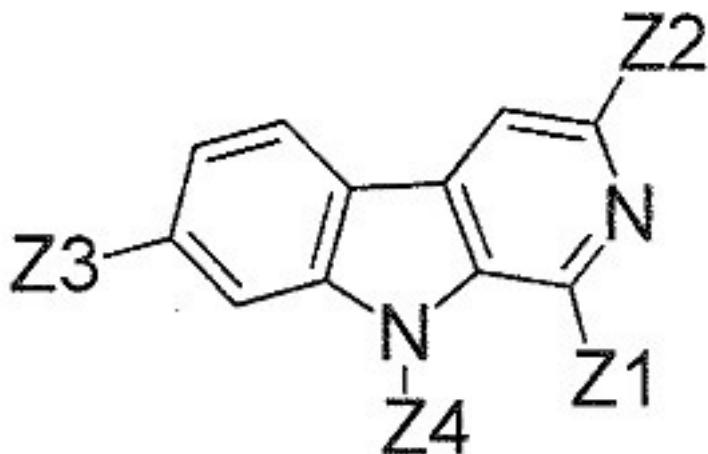
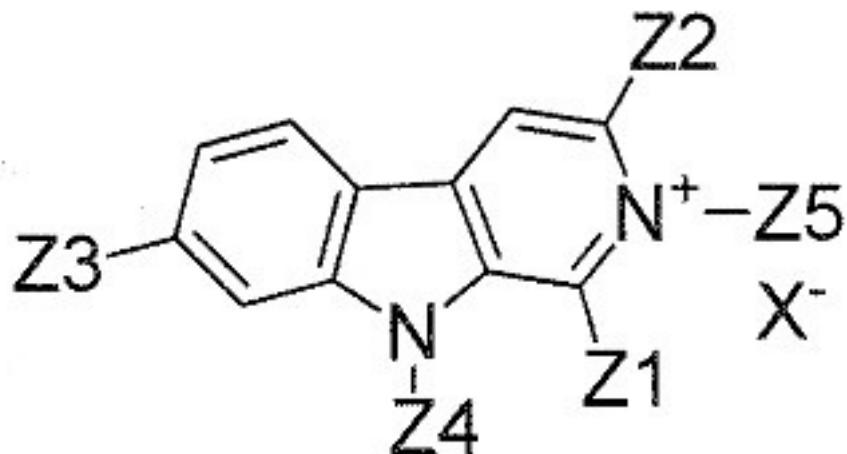
где по меньшей мере один изованилиновый компонент является изованилином или ванилином, и указанный по меньшей мере один гарминовый компонент является гармином.

36. Композиция по любому из пп.26-35, где указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент присутствует в количестве, превышающем количество по меньшей мере одного гарминового компонента.

37. Композиция по любому из пп.26-35, где указанная композиция состоит главным образом из гарминового и изованилинового компонентов.

38. Композиция по п.37, где указанная композиция состоит главным образом из гармина и изованилина.

39. Композиция по любому из пп.26-35, где указанный гарминовый компонент выбран из группы, состоящей из соединений формул:



где:

Z1 представляет собой водород; C1-C6 алкил или галогеналкил, C2-C6 алкенил или галогеналкенил; арильную группу или арилалкильную группу, где арильная группа необязательно замещена по любому положению галогеном, нитро, гидроксилом, C1-C3 алcoxси, амино, сульфонатом, сульфоксидом, тио, сложноэфирной группой, карбоксилатом, амидо, боратом или C1-C4 боронатом, и где алкильная группа выбрана из C1-C4 алкила; или гетероциклическую группу;

Z2 представляет собой водород; C1-C6 карбоксил, сложноэфирную группу, карбоксилат, ациламино, ацилгалогенид, сульфонат, сульфоксид, тио, амидо или алкоксикарбонильную группу; арилоксикарбонильную группу; алкильную группу, необязательно замещенную гидроксилом или алкоксикарбонилом; карбамат; ацилгидразин; или гетероциклическую оксикарбонильную группу, где гетероциклический фрагмент содержит 3-7 атомов и гетероатом азота, кислорода, бора или серы;

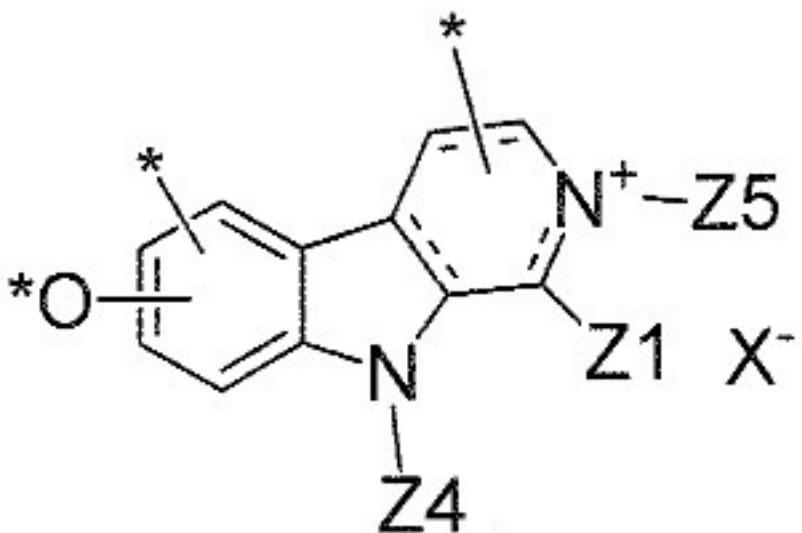
Z3 представляет собой водород; C1-C6 алкил или галогеналкил; сульфонат, сульфоксид, тио, карбоксилат, амидо, C2-C6 алкенил; гидроксил; C1-C6 алcoxсигруппу; группу сложного эфира C1-C6 карбоновой кислоты; арилалкохсигруппу, алкокси- фрагмент которой содержит 1-6 атомов углерода; или гетероциклическую группу, содержащую 3-7 атомов и гетероатом азота, кислорода, бора или серы;

Z4 представляет собой водород; C1-C6 алкил, галогеналкил; C2-C6 алкенильную группу; гидроксиалкильную группу, алкильный фрагмент которой содержит 1-6 атомов углерода; арилалкильную группу, где арильная группа необязательно замещена по любому положению галогеном, нитро, гидроксилом, C1-C3 алcoxси, боратом, C1-C4 боронатом, сульфонатом, сульфоксидом, тио, сложноэфирной группой, карбоксилатом, амидо или амино и где алкильная группа выбрана из C1-C4 алкильных групп; арилалканон; или гетероциклическую группу, содержащую 3-7 атомов и гетероатом азота, кислорода, бора или серы;

Z5 представляет собой водород; C1-C6 алкильную группу; арильную группу, замещенную по любому положению одной или несколькими группами (1)-(2), где (1) представляет собой C1-C4 алкильную группу, и (2) представляет собой C1-C6 карбонил, гидроксикарбонил, сложноэфирную группу, сульфонат, сульфоксид, тио, сложноэфирную группу, карбоксилат, амидо или аминогруппу; арилалкил, где алкильная группа представляет собой C1-C6 алкил; 1-5-замещенный арилалкил; арилгидрокарбил; арилкарбоксил; арилзамещенную сложноэфирную группу; ариламино группу; или гетероциклическую группу, содержащую 3-7 атомов и гетероатом азота, кислорода, бора или серы;

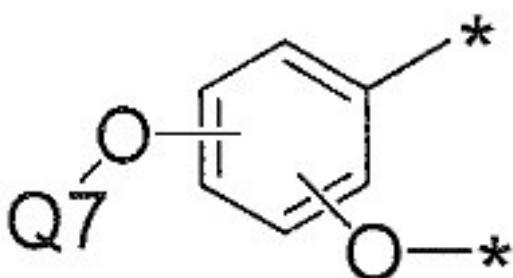
X представляет собой галоген; анион сульфоновой кислоты; анион серной кислоты; анион азотной кислоты или анион карбоновой кислоты.

40. Композиция по п.39, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент выбран из группы, состоящей из соединений формулы:



где три символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены остальные фрагменты молекул гарминовых компонентов; Z_1 и Z_4 независимо представляют собой H или C_1-C_6 алкильную группу; и заместители в каждом из оставшихся положений двух шестичленных циклов независимо выбраны из группы, состоящей из Z_1 .

41. Композиция по любому из пп.26-35, где указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент имеет формулу:



где два символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены соответствующие остальные части молекул изованилиновых компонентов, заместители в остальных положениях фенильного цикла независимо выбраны из группы, состоящей из H , гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амido, бората, C_1-C_4 бороната, C_1-C_8 алкила, C_2-C_8 алкенила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 амино, C_2-C_8 карбоксила, C_2-C_8 сложноэфирной группы, C_1-C_4 альдегида и глюкуронида, и Q_7 представляет собой H или C_1-C_6 алкильную группу.

42. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный изованилиновый компонент выбран из группы, состоящей из изованилина, ванилина, ортованилина, изованилинового спирта, изованилиновой кислоты, 5-бромванилина, 2-бром-3-гидрокси-4-метокси бензальдегида и 2-йод-3-гидрокси-4-метокси бензальдегида, и указанный гарминовый компонент выбран из группы, состоящей из гармина, гармалина, гармана, гармалола, гармола и 1,2,3,4-тетрагидрогарман-3-карбоновой кислоты.

43. Композиция по п.42, где указанный изованилиновый компонент является изованилином, и указанный гарминовый компонент является гармином.

44. Композиция по любому из пп.26-43, где указанная композиция является

противораковой композицией, подходящей для введения раковым пациентам.

45. Применение композиции по любому из пп.26-43 для лечения пациента, страдающего раком.

46. Композиция для применения в лечении рака, где указанная композиция соответствует любому из пп.26-43.

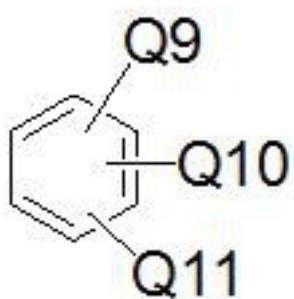
47. Применение композиции для производства лекарственного средства для применения в противораковой терапии, где указанная композиция соответствует любому из пп.26-43.

48. Композиция, включающая по меньшей мере один гарминовый компонент и по меньшей мере один изованилиновый компонент, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент выбран из группы, состоящей из гармина, гармалина, гармола, гармалола, гармана и 1,2,3,4-тетрагидрогарман-3-карбоновой кислоты, и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент выбран из группы, состоящей из изованилина, ортованилина, изованилинового спирта, изованилиновой кислоты, ванилина, 5-бромванилина, 2-бром-3-гидрокси-4-метокси бензальдегида и 2-йод-3-гидрокси-4-метокси бензальдегида.

49. Композиция по п.48, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент включает гармалин, и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент включает ванилин.

50. Композиция по п.49, где указанная композиция состоит по существу из гармалина и ванилина.

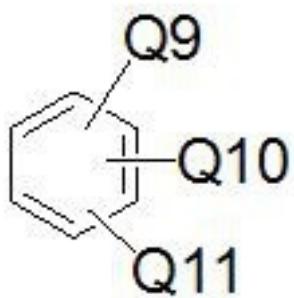
51. Композиция по п.48, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент включает гармалин, и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент включает соединение следующей структуры:



где Q9 означает остаток С1 альдегида и оба заместителя Q10 и Q11 являются атомами H.

52. Композиция по п.51, где указанная композиция состоит по существу из гармалина и изованилинового компонента, имеющего структуру, приведенную в п.51.

53. Композиция по п.48, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент включает гармалин, и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент включает соединение следующей структуры:



где Q9 означает остаток C3 альдегида и оба заместителя Q10 и Q11 являются атомами H.

54. Композиция по п.53, где указанная композиция состоит по существу из гармалина и изованилинового компонента, имеющего структуру, приведенную в п.53.

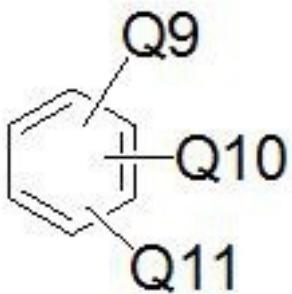
55. Композиция для применения в лечении рака у людей, где указанная композиция соответствует любому из пп. 48, 51 или 53.

56. Способ получения композиции, включающий стадию смешивания друг с другом по меньшей мере одного гарминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными.

57. Способ по п.56, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент включает гармалин и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент включает ванилин.

58. Способ по п.57, где указанная композиция состоит по существу из гармалина и ванилина.

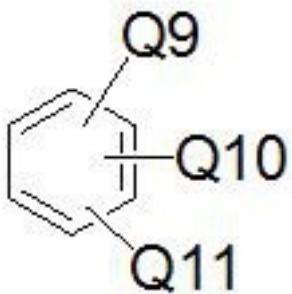
59. Способ по п.56, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент включает гармалин, и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент включает соединение структуры:



где Q9 означает остаток C1 альдегида, и оба заместителя Q10 и Q11 являются атомами H.

60. Способ по п.59, где указанная композиция состоит по существу из гармалина и изованилинового компонента, имеющего структуру, приведенную в п.59.

61. Способ по п.56, где указанный по меньшей мере один гарминовый компонент включает гармалин, и указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент включает соединение структуры:



где Q9 означает остаток C3 альдегида, и оба заместителя Q10 и Q11 являются атомами H.

62. Способ по п.61, где указанная композиция состоит по существу из гармалина и изованилинового компонента, имеющего структуру, приведенную в п.61.

63. Продукт, полученный способом по любому из пп.56, 57, 59 или 61.

64. Композиция для применения в лечении рака у людей, где указанная композиция соответствует любому из пп. 48, 51 или 53.

65. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного куркуминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем массовое отношение указанного изованилинового компонента к указанному куркуминовому компоненту находится в пределах примерно от 0,5:1 до 25:1, указанный изованилиновый компонент присутствует в количестве примерно от 25 до 95 масс.%, и указанный куркуминовый компонент присутствует в количестве примерно от 5 до 75 масс.% от общей массы изованилинового компонента и куркуминового компонента, принятой за 100% массы, где указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент является преобладающим по массе ингредиентом указанной композиции и указанный изованилиновый компонент содержит только одну фенильную группу, и где указанный куркуминовый компонент содержит две замещенные или незамещенные арильные группы, соединенные линкером.

66. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного куркуминового компонента, где компоненты композиции являются различными, при условии, что указанный изованилиновый компонент не является апоцином.

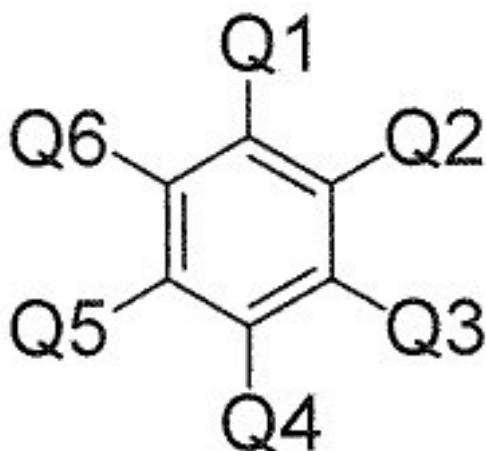
67. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного куркуминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем массовое отношение указанного изованилинового компонента к указанному куркуминовому компоненту находится в пределах примерно от 0,5:1 до 25:1, указанный изованилиновый компонент присутствует в количестве примерно от 25 до 95 масс.%, и указанный куркуминовый компонент присутствует в количестве примерно от 5 до 75 масс.% от общей массы изованилинового компонента и куркуминового компонента, принятой за 100% массы, где указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент является преобладающим по массе ингредиентом указанной композиции и указанный изованилиновый компонент не содержит каких-либо конденсированных циклических структур.

68. Композиция по п.67, где указанный куркуминовый компонент содержит две замещенные или незамещенные арильные группы, соединенные линкером, где указанный линкер включает 3-7 скелетных атомов углерода.

69. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного куркуминового компонента и по меньшей мере одного изованилинового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный куркуминовый компонент выбран из группы, состоящей из куркумина, бисдеметокси куркумина, (1E,4E)-1,5-бис(3,5-диметоксифенил)-1,4-пентадиен-3-она, кардамонина, 2 α -гидрокси-3,4,4 β ,5 β -тетраметоксихалкона, 2,2 β -дигидрокси-4 β ,6 β -диметоксихалкона и (1E,4E)-1,5-бис(2-гидроксифенил)-1,4-пентадиен-3-она, и указанный изованилиновый компонент выбран из группы, состоящей из изованилина, ванилина, ортованилина, изованилинового спирта, изованилиновой кислоты, 5-бромванилина, 2-бром-3-гидрокси-4-метокси бензальдегида и 2-йод-3-гидрокси-4-метокси бензальдегида.

70. Композиция по п.69, где указанный куркуминовый компонент представляет собой куркумин и указанный изованилиновый компонент представляет собой изованилин.

71. Терапевтическая композиция, включающая комбинацию по меньшей мере одного изованилинового компонента и по меньшей мере одного куркуминового компонента, где компоненты композиции являются различными, причем указанный изованилиновый компонент имеет формулу:



где Q1 представляет собой альдегид, спирт, амино, карбонил, карбоксилат, C1-C6 алкилгидрокси, сложноэфирную группу, имидазол или семикарбазон; группы Q2-Q6 независимо выбраны из водорода, гидроксила, галогена, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, бората, нитро, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкила или алкенила.

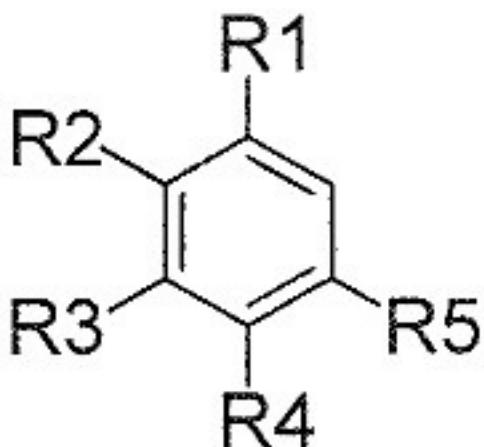
72. Композиция по п.71, где по меньшей мере одна из групп Q1-Q6 является метоксигруппой.

73. Композиция по любому из пп.65-72, где указанный по меньшей мере один куркуминовый компонент выбран из групп, состоящей из соединений формул:

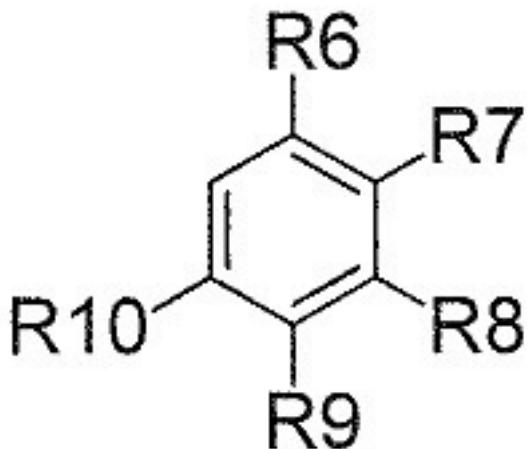
Ar1-L-Ar2, или

Ar1-L-R11,

где Ar1 является арильной группой формулы:



и Ar2 представляет собой арильную группу формулы



где один или несколько атомов углерода арильных циклов Ar1 или Ar2 могут быть независимо замещены гетероатомом, выбранным из N, S, В или O, и R1-R10 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, бората, C1-C4 бороната, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида и глюокуронида;

заместитель R11 выбран из группы, состоящей из H, C1-C6 алкильных групп; сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, амино или бората; и

L представляет собой линкер, включающий 3-7 скелетных атомов углерода, которые образуют цепь, соединяющую группы Ar1, Ar2 и R11, смотря по обстоятельствам, где L включает по меньшей мере один фрагмент из числа карбонильной или гидроксильной группы.

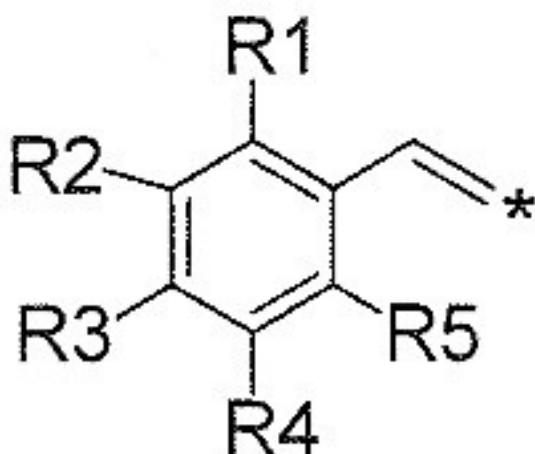
74. Композиция по п.71, где:

Ar1 и Ar2 являются фенильными группами;

R1-R10 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, C1-C4 алкила, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино, C2-C6 алкениламино, C1-C6 ацетокси, C1-C4 карбоксила, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида или бората, где по меньшей мере один фрагмент из числа R1-R5 и R6-R10 является гидроксилом; и

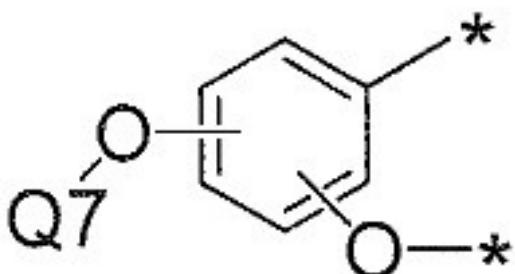
L включает по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь.

75. Композиция по любому из пп.65-72, где указанный по меньшей мере один куркуминовый компонент имеет формулу



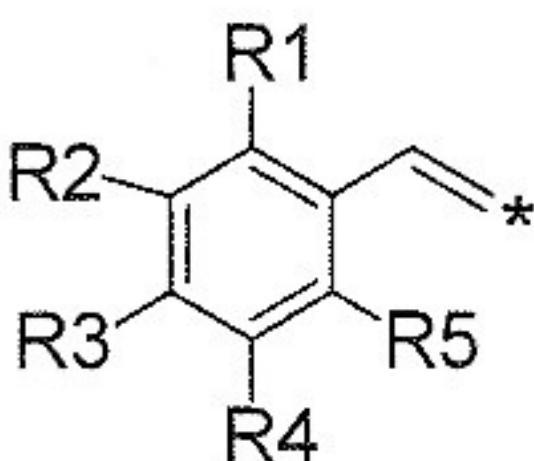
где каждый из заместителей R1-R5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида или бората и глюкуронида, и * означает остальную часть молекулы куркуминового компонента.

76. Композиция по любому из пп. 65-72, где указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент имеет формулу:



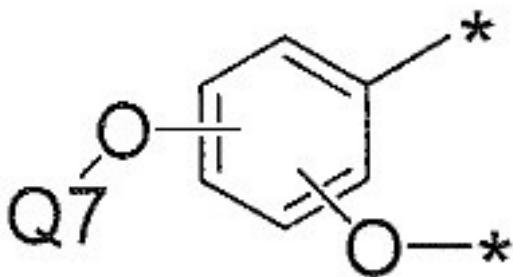
где два символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены соответствующие остальные части молекул изованилиновых компонентов, заместители в остальных положениях фенильного цикла независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида, бората, C1-C4 бороната, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида и глюкуронида, и Q7 представляет собой H или C1-C6 алкильную группу.

77. Композиция по любому из пп. 65-72, где указанный по меньшей мере один куркуминовый компонент имеет формулу:



где каждый из заместителей R1-R5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена, C1-C8 алкила, C2-C8 алкенила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 амино, C2-C8 карбоксила, C2-C8 сложноэфирной группы, C1-C4 альдегида, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амида или бората и глюкуронида, и * означает остальную часть молекулы куркуминового компонента; и

указанный по меньшей мере один изованилиновый компонент имеет формулу:



где два символа * означают точки свободной валентности, по которым присоединены соответствующие остальные части молекул изованилиновых компонентов, заместители в остальных положениях фенильного цикла независимо выбраны из группы, состоящей из Н, гидроксила, галогена, амино, нитро, сульфоната, сульфоксида, тио, сложноэфирной группы, карбоксилата, амido, бората, С1-С4 бороната, С1-С8 алкила, С2-С8 алкенила, С1-С6 галогеналкила, С1-С6 алкокси, С1-С6 амино, С2-С8 карбоксила, С2-С8 сложноэфирной группы, С1-С4 альдегида и глюкуронида, и Q7 представляет собой Н или С1-С6 алкильную группу.

78. Композиция по любому из пп.65-72, где указанная композиция является противораковой композицией для введения раковым пациентам.

79. Композиция по п.73, где указанная композиция является противораковой композицией для введения раковым пациентам.

80. Композиция по п.74, где указанная композиция является противораковой композицией для введения раковым пациентам.

81. Композиция по п.75, где указанная композиция является противораковой композицией для введения раковым пациентам.

82. Способ лечения пациента, страдающего раком, включающий стадию введения пациенту композиции по любому из пп.65-72.

83. Способ лечения пациента, страдающего раком, включающий стадию введения пациенту композиции по п.73.

84. Способ лечения пациента, страдающего раком, включающий стадию введения пациенту композиции по п.74.

85. Способ лечения пациента, страдающего раком, включающий стадию введения пациенту композиции по п.75.

86. Композиция для применения в лечении рака, где указанная композиция соответствует любому из пп.65-72.

87. Композиция для применения в лечении рака, где указанная композиция соответствует п.73.

88. Композиция для применения в лечении рака, где указанная композиция соответствует п.74.

89. Композиция для применения в лечении рака, где указанная композиция соответствует п.75.

90. Применение композиции для производства лекарственного средства для применения в противораковой терапии, где указанная композиция соответствует любому из пп.65-72.

91. Применение композиции для производства лекарственного средства для применения в противораковой терапии, где указанная композиция соответствует п.73.

92. Применение композиции для производства лекарственного средства для применения в противораковой терапии, где указанная композиция соответствует п.74.

93. Применение композиции для производства лекарственного средства для применения в противораковой терапии, где указанная композиция соответствует п.75.